



RéPI

De nouvelles molécules : Quand ? Pour qui ? Pour quoi faire ?

En offrant un meilleur contrôle de la réplication virale, l'arrivée des antiprotéases, il y a 10 ans, a permis de ralentir la progression de la maladie et de réduire la mortalité. Si ces molécules ont prolongé l'espérance de vie, elles ont aussi montré leurs limites, avec leur lot d'effets secondaires et de toxicités, et, surtout, une baisse de leur efficacité avec l'émergence de résistances.

La recherche élabore actuellement de nouvelles spécialités pharmaceutiques. Pour ceux et celles qui se trouvent en échec thérapeutique (plus 6% des malades traités), l'arrivée de ces nouvelles molécules représente un espoir de vie. Ceux et celles qui n'ont jamais encore été traités pourraient bénéficier de traitements moins lourds et contraignants. Un dispositif permet aux malades en échec thérapeutique de bénéficier, avant même l'autorisation de mise sur le marché, de certains produits.

InvitéEs

- D^r Daniel Vittecoq, président de la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'AFSSAPS et chef de service de l'unité des maladies infectieuses de l'hôpital Paul Brousse (Villejuif)
- Jean-François Mouscadet, directeur de recherche au CNRS, laboratoire de physicochimie et pharmacologie des macromolécules biologiques, ENS (Cachan)
- D^r Dominique Salmon, clinicienne, service de médecine interne, hôpital Cochin (Paris)

De nouvelles molécules Quand ? Pour qui ? Pour quoi faire ?

1 Introduction par Maryvonne Molina

Maryvonne Molina : C'est à la demande de certaines personnes d'Act Up que je présente cette réunion ce soir. Avec mes cheveux blancs, je suis à Act Up depuis 1991.

Les questions du titre de la réunion de ce soir : « De nouvelles molécules ? Quand ? Pour qui ? Pourquoi ? », on se posait exactement les mêmes en 1991. Mais à cette époque-là nous ne disposions que de l'AZT. L'AZT venait du monde de la cancérologie et n'était pas du tout destiné à traiter le VIH. Après, on a eu de la chance, la ddI la ddC et le 3TC qui sont arrivés. Tous de la même famille. Tous induisant au fil du temps des résistances qui les rendaient plus ou moins inefficaces. C'était toujours la même question : quand aurons-nous de nouvelles molécules ? De nouvelles cibles pour attaquer le virus ? Quand et pour qui ? De 1991 à 1996, on a réussi à freiner l'évolution de la maladie. L'éradication, il n'en était absolument pas question. Même encore aujourd'hui.

Et tout d'un coup en 1996, c'est le bonheur, les anti-protéases sont arrivées. Avec elles, on rentre dans une prise en charge qui est totalement différente. On va essayer de combiner plusieurs classes de médicaments, de frapper efficacement et à ce moment-là de suivre les patientEs. Tout doucement la maladie change, elle devient moins dramatique, elle devient ce qu'on a appelé une maladie au long cours. Pas tout à fait encore. Après une anti-protéase, toute une série d'anti-protéases est arrivée. Même schéma, on combine

une molécule, on essaye de faire au mieux pour éviter l'apparition des résistances. On découvre aussi avec beaucoup d'angoisse tous les effets secondaires qui vont avec. Ce traitement qui est à prendre à vie, avec les inhibiteurs de la transcriptase inverse, donne des neuropathies, des anémies. Toute une série d'effets secondaires, que je ne vais pas vous décrire.

Une autre classe de médicaments est arrivée avec la névirapine et l'éfavirenz, avec des effets secondaires différents.

Que ce soit les inhibiteurs nucléosidiques ou non nucléosidiques, les anti-protéases, les gros problèmes ce sont l'apparition des résistances et les effets secondaires.

Le travail qui se fait actuellement et dont on parlera ce soir, c'est essayer d'avoir des molécules qui abîment moins la personne qui les prend et qui aient une vie un peu plus longue, qui permettraient, éventuellement, d'avoir une seule prise quotidienne, au lieu d'en avoir plein la main tous les matins, avec les nausées et les diarrhées qui arrivent en même temps.

Il y a eu beaucoup de bagarre avec les firmes pharmaceutiques pour arriver à ce que le suivi des médicaments soit fait avec le maximum de sérieux, sans jamais négliger les effets toxiques, rénaux, hépatiques, etc. Souvent, nous avons dit aux firmes pharmaceutiques : « Nous avons besoin des nouvelles molécules, le plus vite possible, mais pas à n'importe quel prix ». On s'en rend compte de plus en plus, parce que certaines anti-protéases posent d'énormes problèmes rénaux, d'autres antiprotéases abîment le foie. C'est sans arrêt qu'il faut rappeler aux firmes pharmaceutiques que « nous voulons vos

médicaments, mais pas à n'importe quel prix ». Dans cette bagarre, l'Agence du médicament nous a beaucoup aidés. En exigeant la rigueur de l'évaluation des médicaments. En ne donnant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) que lorsque les firmes ont répondu exactement comme il le faut, et qu'alors la sécurité est assurée.

Et puis est arrivée la possibilité d'une mise à disposition précoce des médicaments, les ATU nominatives, les ATU de cohorte. Cela a permis la mise à disposition de médicaments pour des personnes qui étaient vraiment en échec.

Aujourd'hui notre Répi sur les nouvelles molécules a comme questionnements : quand ? pour qui ? pourquoi ?

Notre premier intervenant, Daniel Vittecoq de l'Afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), va nous parler de ce qu'on peut attendre dans les prochains mois avec une certaine certitude.

Jean-François Mouscadet nous parlera du travail de synthèse en chimie organique des molécules, en particulier des anti-intégrases, qui est une nouvelle classe de médicaments dont on attend beaucoup.

Dominique Salmon nous parlera d'essais actuellement menés.

Vous pourrez poser des questions après chacune des interventions. Nous concluons par un échange avec la salle.

Je laisse la parole à Daniel Vittecoq.

2 Intervention de Daniel Vittecoq

Daniel Vittecoq : Bonjour à tous. C'est un plaisir pour moi d'être ici, surtout d'avoir une séance présidée par Maryvonne. On a fait un bon bout de chemin ensemble. Maryvonne a indiqué le partenariat assez exceptionnel entre le monde associatif et les autorités d'enregistrements, en France, dont je ne crois pas qu'il y ait des équivalents dans d'autres pays. En tout cas certainement pas aux Etats-Unis.

Mon propos aujourd'hui est de faire un rappel de la situation internationale et des procédures, parce qu'on ne peut pas bien parler de l'accès aux médicaments sans en comprendre les procédures d'accès. Je ferai ensuite un point sur les aspects réglementaires de l'accès aux TMC, aux anti-intégrases, aux anti-CCR5. Avec l'intervention de Jean-François Mouscadet qui suivra, vous aurez une belle présentation du mécanisme d'action des anti-intégrases. Ce qui est, comme le disait Maryvonne, un des grands pas en avant qu'on

attend. Attention, dans les espoirs, il peut y avoir des déceptions, y compris sur le long terme, parce que rien n'est gagné. Ce que j'imagine un peu, c'est qu'avec les anti-intégrases on va connaître ce qu'on a vécu il y a 10 ans avec les anti-protéases.

2.1 Rappel de la situation internationale et des procédures d'accès

2.1.1 Décision au niveau européen

Aujourd'hui, une Autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament n'est plus une procédure nationale. C'est quelque chose qui a changé par rapport à ce qu'on a connu au début de l'épidémie, où chaque pays était souverain dans ses décisions, et décidait avec ses experts ou sa commission d'AMM, si on le mettait sur le marché ou pas. Aujourd'hui, pour cette gamme de médicaments, on passe par la commission d'AMM européenne qu'on appelle le CHMP (committee for medicinal products for human use / comité des médicaments à usage humain de l'union européenne). L'Europe, pour se mettre tous d'accord de temps en temps, ce n'est pas toujours simple. Surtout quand on rentre dans le détail. Et le détail est parfois justifié.

2.1.2 Les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Il y a, globalement, deux types de procédures : La procédure simple. Dès qu'un industriel a déposé un dossier d'enregistrement, la procédure doit se faire en 210 jours. L'industriel est en droit d'exiger des autorités d'enregistrements qu'elles respectent ce calendrier. S'il n'est pas respecté, au nom de la concurrence, l'industriel peut faire jouer une clause d'handicap. Et la concurrence, c'est très important pour les médicaments, autant que pour n'importe quel produit industriel.

Une procédure accélérée. Elle est issue d'une nouvelle réglementation, qui a été votée par le Parlement Européen. Elle fait qu'on peut mettre sur le marché un médicament en 120 jours. Ceci étant, il n'y a pas de droit à l'erreur. Il faut que le dossier monté par l'industriel soit impeccable. Ce n'est pas toujours le cas.

Une fois que le CHMP a donné un avis favorable, le dossier passe devant la commission de Bruxelles qui doit vérifier la régularité de toutes les procédures. L'industriel peut, là aussi, faire jouer les éventuels droits à la concurrence. Ensuite ça redescend vers les Etats.

Vous n'avez pas le médicament dans votre pharmacie à ce moment-là. Cela doit passer à la commission de transparence qui dépend de la

Haute autorité de santé (HAS), créée maintenant il y a un an et demi. Elle va apprécier le service médical rendu. Et du service médical rendu, on va définir le prix du médicament. Là, la firme n'est pas forcément d'accord avec ce qu'on lui propose, et on peut le comprendre. À partir de là, le médicament est accessible.

Entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'arrivée du médicament en pharmacie, c'est un long parcours.

2.1.3 La communication des laboratoires pharmaceutiques

En général les industriels savent bien communiquer, parce qu'ils ont des agences de communication qui fonctionnent très bien. Ils mettent toute leur énergie pour donner les informations le plus vite possible, surtout quand elles sont positives. Les informations un peu moins positives sont généralement moins mises en évidence. Aujourd'hui avec Internet, etc., l'information va très vite. Et la situation de besoin est clairement mise à profit par les industriels, pour faire croire que leur médicament est bon. Et c'est le cas, la plupart du temps.

Maryvonne Molina : Je crois qu'ils savent très bien faire de la rétention quand ils ont des soucis.

2.1.4 Les essais thérapeutiques

2.1.4.a L'éthique

Ce qui compte, c'est les essais thérapeutiques qui sont faits. C'est avec des essais thérapeutiques qui ont les bonnes cibles, qui posent les bonnes questions, qu'on aura les bonnes réponses.

Les essais aujourd'hui coûtent cher à produire dans certains pays, comme la France par exemple. C'est beaucoup plus facile de faire des essais thérapeutiques dans d'autres pays, où l'on trouve des populations captives (ce n'est pas exactement les mêmes malades qu'ici). Le suivi, dans ces essais thérapeutiques, n'a pas forcément le même label de qualité, mais l'industriel se dit « je vais aller plus vite, j'aurais plus vite les réponses ».

Émergent alors des questions quasiment d'ordre éthique, éthique de l'industrie et du développement. On l'a vu avec le débat sur les anti-CCR5, où la France, et particulièrement le milieu associatif, a mené le débat sur le caractère non éthique de certains essais thérapeutiques. La France s'est retrouvée un peu marginalisée dans ce débat. Beaucoup de gens se sont dit « mais de quoi ils parlent ? » On a besoin d'avoir au plus vite les réponses aux questions, donc allez, hop, il faut faire le bulldozer.

2.1.4.b Le concept de perte de chance

Les choses ont changé. Je le dis en tant que soignant, pour connaître cette maladie depuis 1981. On a connu une époque où l'on n'avait pas de traitement, l'époque des premiers espoirs, les espoirs déçus, etc. Aujourd'hui, on est dans une situation où il faut faire attention de ne pas galvauder ce qu'on a. Dans les essais, il faut se poser les questions : « Est-ce que vraiment les choses sont déjà au moins équivalentes ? Ou mieux, supérieures ? ». Le concept de perte de chances, qui n'existait pas dans les premiers temps de l'épidémie et les premiers essais thérapeutiques, doit être rappelé aujourd'hui. C'est ce qu'a fait le milieu associatif avec les anti-CCR5. Et, c'est ce que chaque médecin, avec son patient, doit faire aussi, quand on s'interroge sur des traitements un peu sub-optimaux. Est-ce qu'il faut changer, aller vers le dernier ? Bien entendu, il peut y avoir un petit effet de mode, ou le désir d'avoir ce qu'on pense être le plus performant, le plus « source d'espoir ». Parfois il faut savoir tourner la langue dans sa bouche, et attendre, un peu, éventuellement, avant d'aller vers les produits probablement les plus intéressants.

2.1.4.c Les essais de combinaison

Tant les autorités d'enregistrements que le milieu associatif, n'ont pas d'énormes pressions à opposer aux laboratoires, pour leur demander de faire ce qu'on a envie de faire. C'est particulièrement vrai pour les essais de combinaison. L'avenir dans les anti-rétroviraux, c'est des combinaisons de médicaments, comme on l'a vu dans la tuberculose. Pour avoir des essais de combinaisons, c'est toujours extrêmement difficile. Les industriels ont envie de développer pour eux, d'avoir une retombée sur investissement de leurs produits. Les prises de risques avec les produits de leurs collègues, ça ne les intéresse pas énormément. Ils voient plutôt midi à leur porte, sans voir la prise en charge globale. Dans un sens, on peut le comprendre, mais quand on est du côté du couple médecin-soigné, on se dit que les choses ne sont pas exactement comme on le voudrait. À cet égard, l'ANRS (agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) avait proposé des stratégies d'association. Et nous, au niveau de l'Afssaps, on pousse au maximum, chaque fois que faire se peut, les industriels à aller vers des études, disons, un peu de stratégie, y compris au stade précoce. Mais les industriels ne sont pas complètement enjoués. On ne peut pas dire qu'on ait eu un grand succès. Ce qu'on a eu, c'est quand un industriel associe deux de ses

médicaments. Les TMC 114 et TMC 125, par exemple. Ces essais de combinaison, dans l'esprit des industriels, sont plutôt réservés pour le post-AMM. C'est regrettable, parce que, dans ces cas-là, on n'est pas dans des situations où l'on peut bien apprécier les choses. La majorité des données qu'on a sur le rapport bénéfice-risque d'un produit, on les obtient en amont de l'AMM. Une fois qu'elle est octroyée, le produit part dans la vraie vie. On a aussi par la pharmacovigilance des informations qui nous reviennent, parfois qui étaient insoupçonnées. Au moment de l'enregistrement, généralement, on connaît à peu près tous les effets secondaires. Pas forcément en incidence, mais à peu près la qualité des effets secondaires. Mais il peut y avoir des surprises en post-AMM. Et c'est regrettable que ces essais d'associations ne soient pas plus faits en amont. La France le demande à corps et à cris, mais on est un peu isolé.

2.1.5 Autorisation temporaire d'utilisation

En France il y a une procédure particulière, qui remonte à une douzaine d'années, qui est la procédure d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Il y a deux types de procédure : nominative ou de cohorte.

Cela a été fait dans la loi de Santé publique pour faire en sorte qu'un médecin ne puisse pas demander à titre compassionnel, par le copinage, à n'importe quel industriel, « est-ce qu'on ne pourrait pas avoir tel produit ? ». Etc. On considère que les enjeux de santé publique sont importants, qu'on est dans un pays démocratique où tout le monde doit avoir, à peu près, les mêmes accès aux soins. Je dis « à peu près » parce que ce n'est pas toujours aussi évident que ça. Le droit à recevoir un médicament doit être également réparti.

Maintenant, obligatoirement, une utilisation pré-AMM passe par une ATU.

ATU nominative : elle engage la responsabilité du médecin qui fait la prescription. L'industriel peut soit donner, soit vendre son produit. Vendre son produit, ça veut dire qu'on engage un peu de sa responsabilité en pensant que ça deviendra éventuellement un médicament. Donc il ne faut pas se tromper. Il y a uniquement la préoccupation de rendre service au malade. Il n'y a aucune retombée sur l'efficacité du médicament, sur sa tolérance. C'est uniquement du compassionnel.

Cela ne se fait pas uniquement pour le sida, mais aussi en cancérologie etc. À l'heure actuelle, à l'Afssaps, c'est dans le domaine de la cancérologie qu'il y a le maximum d'ATU.

ATU de cohorte : s'il y a une présomption d'efficacité qui est suffisamment avancée, si le

dossier d'enregistrement est prêt à se profiler, si on considère, en tout cas dans notre esprit, que la dose est bien fixée, qu'on a suffisamment de données, en tout cas sur la tolérance, on peut faire à ce moment-là une ATU de cohorte. C'est ce qu'on pourrait appeler une AMM anticipée. C'est l'industriel qui va gérer. Il demande un prix pour l'accès aux médicaments. Il a le devoir de récupérer au moins des données de tolérance.

C'est des ATU de cohortes d'anti-protéases, qui on permis de façon fantastique en 1996, de faire sortir les malades des hôpitaux. La France, grâce à ce système qui est assez unique, a été le pays qui a permis l'accès le plus rapide à ces molécules, après l'épopée du tirage au sort et du tiraillement entre les industriels, le ministre de l'époque et la communauté pour avoir accès aux médicaments.

Il y a aujourd'hui une réflexion au niveau du Parlement européen et de la loi sur le médicament, pour en faire un système européen. On est content pour notre pays et nos patients d'avoir ce système, qui est un peu privilégié. Mais ce n'est pas totalement logique que les Belges, les Espagnols, les Anglais, n'aient pas un système identique. Il y a donc cette démarche pour qu'il y ait, au moins en ce qui concerne les indications d'ATU de cohorte, une réflexion à un niveau européen. Il faut qu'on soit tous de concert, c'est-à-dire que s'il y en a qui traînent des pieds, il ne faut pas que cela nous pénalise. On n'a pas envie d'avoir un métro de retard par rapport à notre exercice.

2.1.6 Conclusion

Cela ne doit pas remplacer, c'est capital, les essais thérapeutiques de la meilleure qualité possible. Je m'adresse aux patients qui sont ici. Si on est en 2006 et que finalement c'est un peu plus « cool », tout est loin d'être résolu. Quand on vous propose un essai thérapeutique, acceptez chaque fois que faire se peut, si les essais qui vous sont proposés sont de bonnes qualités. Après réflexion bien sûr. Là-dessus, le milieu associatif sert clairement de filtre. La mobilisation doit rester.

Si les essais thérapeutiques ne se font pas chez nous, ils se feront dans d'autres pays. Et comme je vous le disais tout à l'heure, il y a une concurrence. Le nombre de personnes incluses dans les essais thérapeutiques correspond à des règles de commerce. J'ai l'air d'être un affreux personnage quand je dis ça, mais le nombre de patients qu'on va inclure dans les protocoles compassionnels va être proportionnel à celui des essais thérapeutiques. Les industriels nous le disent très clairement : « Pour la France, dans le dossier pivot d'enregistrement, on a mis tant de patients, il y aura tel pourcentage ».

2.2 L'accès aux TMC, anti-intégrases et anti-CCR5

Je vais maintenant, faire le point sur les molécules qui vous intéressent.

2.2.1 Le salvage

Le salvage (terme anglais désignant une stratégie de traitement anti-rétroviral dite de sauvetage lorsqu'il y a échec des traitements antérieurs), on l'a connu depuis qu'on a des anti-rétroviraux, il s'inscrit après la mise sur le marché du dernier. C'est le dernier qui va faire le lit des suivants, en général. On ne peut pas parler de salvage si on ne fait pas le point sur le tipranavir et le Fuzéon.

2.2.2 Le Fuzéon (enfuvirtide)

C'est un excellent anti-rétroviral. Le problème c'est qu'il est injectable, que les injections ne sont pas faciles à faire. Les malades rechignent un peu à recevoir ce médicament. Je vous invite à avoir avec vos médecins une réflexion sur ce médicament, qui n'est pas utilisé à la hauteur de ce qu'il devrait être. Il avait été source de beaucoup d'engouement du milieu associatif au moment de son développement et des procédures d'enregistrement. Il n'est pas assez utilisé, mais on voit, par contre, qu'il a sa place dans les essais thérapeutiques comme partenaire du médicament qu'on fait développer. Dans tous les essais récents, que ce soit pour le tipranavir, ou même pour le TMC, on voit que les patients qui reçoivent le médicament à l'étude plus le Fuzéon, ont de bien meilleurs résultats que les patients qui ne reçoivent pas le Fuzéon. Ce médicament reste cantonné avec une image un peu négative. Je ne vous dis pas qu'il faut être ravi d'avoir du Fuzéon parce que c'est un peu une galère, mais vraiment, c'est un médicament qui est intéressant.

Je regrette qu'on n'ait pas plus avancé dans la forme injectable par voie transdermique. Il y aurait éventuellement une forme administrable par un pistolet injecteur, par air comprimé, qui a l'air plus facile. Je ne suis pas sûr qu'elle soit moins douloureuse. Il semble que ce mode d'administration puisse voir le jour éventuellement.

2.2.3 Le tipranavir

Le tipranavir (Aptivus) a eu son AMM [aux Etats-Unis ; en France, c'est une ATU nominative], il y a maintenant une année environ. Son développement a été assez difficile.

Je dois faire attention à ce que je dis, il y a peut-être des gens dans la salle qui en prennent. Je ne veux pas en faire un portrait pénalisant. Je vous donne mon sentiment de thérapeute. C'est un médicament qui n'a probablement pas l'efficacité des autres anti-protéases, particulièrement du

Kaletra. Quand on aura les résultats des études en cours actuellement, qui comparent en première intention d'anti-protéase, Kaletra et tipranavir, je ne crois pas que le tipranavir arrivera en premier. Néanmoins, dans les situations d'échappement chez les gens qui ont des mutations sur la protéase, le produit a une réelle activité. Cela a été très bien développé par le laboratoire, en regardant à l'inclusion des patients, le profil de mutation. Ils ont défini des algorithmes qui sont très précis, qui ont beaucoup aidé dans l'analyse du dossier. C'est pour cela qu'il a eu son AMM.

Il est toléré moyennement sur le plan digestif. Comme pour toutes les anti-protéases, il y a aussi le problème des interactions médicamenteuses. Mais un peu plus avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, pour des raisons qui ne sont pas très claires. Il y a des diminutions de concentration des nucléosidiques et particulièrement de l'abacavir et de l'AZT, quand c'est co-prescrit avec le tipranavir. Cela est signalé dans l'AMM. Chez ces patients, généralement l'AZT n'est pas trop à prendre en ligne de compte ; par contre, l'abacavir peut être utilisé. Il y a une petite interaction avec la ddl, mais qui n'est pas pénalisante pour son utilisation. Un autre problème, c'est sa tolérance hépatique. Toutes les anti-protéases peuvent avoir une mauvaise tolérance hépatique, faire monter les transaminases, surtout chez les patients qui ont déjà des anomalies hépatiques sous-jacentes. Le tipranavir a l'air d'en faire un petit peu plus. Il y a un gros warning, on surveille cela très attentivement. Le laboratoire est obligé de nous donner toutes les déclarations de pharmacovigilance.

Là aussi, quand il y a des déclarations d'effets secondaires avec vos médecins, il faut savoir rapporter – c'est la pharmacovigilance – les événements.

S'il y a une augmentation des transaminases sous tipranavir, il faut une certaine prudence. Ceci étant, chez les gens qui n'ont pas de problèmes hépatiques et qui tolèrent bien le médicament, il est réellement actif et de façon durable. Bien entendu, son activité à caractère durable va dépendre des associations, pour éviter d'avoir l'émergence des résistances.

2.2.4 Le TMC 114 (darunavir)

C'est à partir de l'échec du tipranavir que se pose la question des nouveaux médicaments. À l'heure actuelle, celui qui est en attente et pour lequel il y a un dossier d'enregistrement déposé à l'Agence européenne, c'est le TMC 114, le darunavir [produit de la compagnie Tibotec]. Il va avoir le fantastique nom d'Impactiv. Je ne trouve pas cela très élégant. J'espère qu'il n'y a personne du labo ...

Le TMC 114 a l'air d'avoir une activité sur les virus qui sont devenus résistants au tipranavir. C'est dans le dossier d'enregistrement. C'est des choses qu'on est en train d'analyser. Il a l'air d'avoir un profil de tolérance acceptable. C'est un produit qui a donc l'air, à l'heure actuelle, attractif. Il y a eu initialement un protocole compassionnel qui a, par la suite, été transformé en ATU nominative. 213 ATU nominatives ont été octroyées. 11 demandes ont reçu un avis défavorable. Les ATU sont, aujourd'hui, à peu près stables. Il n'y a pas d'augmentation croissante du nombre de demandes.

On n'a pas encore fait d'ATU de cohorte parce qu'on est en train de regarder le dossier d'enregistrement. J'ai l'habitude, Maryvonne le sait, de dire les choses telles qu'elles sont. Quand le laboratoire a déposé sa demande d'ATU de cohorte, il a donné des abstracts de Congrès. On lui a dit qu'on était une autorité d'enregistrements, et que cela n'était pas suffisant, qu'il fallait un dossier. Maintenant on a le dossier d'enregistrement qui a été déposé à Londres. C'est l'Angleterre qui est pays rapporteur, nous on est simplement pays destinataire. Mais on regarde attentivement le dossier, on participe à la liste des questions. Le dossier n'est pas très bien ficelé. Dans le cours des études, le laboratoire a changé les critères majeurs des définitions d'efficacité. Il faut qu'il donne des explications pour cela. Le produit est, à mon avis, actif. J'ai du mal à imaginer qu'il ne passerait pas le cap de l'AMM, mais je ne suis pas sûr que cela va être rapide.

Quand on étudie, maintenant, dans les situations de salvage, les nouveaux médicaments, on essaie d'optimiser le traitement à la base. Ce n'est plus possible de faire des études complètement en aveugle, parce que dans le traitement optimisé, il peut y avoir plein de médicaments. Donc on fait des essais ouverts. Il est essentiel d'analyser si le traitement reçu par le malade est réellement le traitement optimum. Parce que quand je suis dans un essai ouvert, si j'ai envie de plomber un médicament, si je sais que le patient est dans le groupe placebo, je donne le plus mauvais truc, en me disant, comme cela ça marchera moins bien, et je garde le bon traitement pour le jour où je veux optimiser le traitement. Ça n'a l'air de rien, c'est peut-être couper les cheveux en quatre, mais on peut perdre de l'efficacité. C'est très important en termes de mesure d'efficacité de s'assurer que ces traitements ont été bien prescrits. Les enjeux sont très importants.

C'est l'Angleterre, je vous le disais, qui est rapporteur. De temps en temps, ils sont un peu mabouls, alors je ne suis pas sûr que cela va aller vite, sur la procédure d'AMM. Ce qui n'empêchera pas d'aller vers une ATU de cohorte, si on est

vraiment convaincu de la robustesse des données. On doit en discuter demain dans le groupe de travail. Je ne sais pas si c'est ce jour-là qu'on décidera ou à la réunion d'après.

Le profil de l'ATU de cohorte sera probablement celui de l'ATU nominative. Ce seront des patients qui sont en échec ou intolérants au tipranavir ou des patients qui ne peuvent pas prendre du tipranavir.

L'ATU n'est pas faite pour gêner les produits qui sont sur le marché. S'il y a une AMM pour le tipranavir, c'est qu'il faut l'utiliser. Mais, il y a des patients, je vous le disais tout à l'heure, pour lesquels on ne peut pas donner de tipranavir. À ceux qui ont des anomalies hépatiques, on ne va pas leur dire de prendre du tipranavir pour avoir le foie encore plus malade.

Le TMC 114 a, a priori, une plutôt bonne tolérance hépatique. Il y a des petits problèmes, mais, il semble, moins qu'avec le tipranavir. Donc, globalement, pour les gens qui ont des hépatites C ou des transaminases élevées, s'il y a au moins une mutation sur le score de mutation génotypique qui a été défini, si le médecin ne veut pas donner de tipranavir, on dit OK à l'ATU nominative.

2.2.5 Le brecanavir

Il y a une nouvelle anti-protéase de GSK, qui s'appelle brecanavir, pour laquelle un avis scientifique a été demandé à l'Agence européenne, et pour laquelle le laboratoire débute des études de phase III.

Généralement, Glaxo nous contacte toujours à l'Agence, pour nous présenter où ils en sont dans leurs dossiers, ce qu'ils veulent faire, etc. Pour l'instant, on n'a pas eu trop de contact avec eux sur ce sujet.

Je connais un peu le brecanavir, c'est un produit qui à mon avis devrait certainement avancer.

2.2.6 Le Reverset (dexelvucitabine)

Il y a un nucléoside qui est le Reverset (dexelvucitabine, D-d4FC) qui a été interrompu en raison de pancréatites. Il n'y a pas eu de malades traités en France, mais ils ont suffisamment de pancréatites sur trop peu de patients pour ne pas poursuivre le développement.

2.2.7 Le TMC 125 (étravirine)

Dans les non nucléosidiques, c'est-à-dire névirapine et Sustiva® pour lesquels il y a des résistances due à la mutation à la position 103 de la transcriptase inverse (mutation K103N), qui donnent une résistance de classe à la famille, il semblerait que le TMC 125 soit actif sur ces virus. C'est un produit qui pourrait aller

potentiellement vers une AMM et l'accès compassionnel via les ATU.

Le problème de ce médicament, c'est qu'il a eu des difficultés dans son développement. Le laboratoire a été obligé d'interrompre certaines études parce qu'il avait une moindre efficacité. Là, je retombe sur le concept de perte de chance.

Ceci étant, ce n'est pas parce que je vais comparer le TMC 125 au Sustiva, par exemple, et que le TMC 125 ferait moins bien, que ce n'est pas un médicament qui a un intérêt. Parce que s'il est réellement actif sur les virus qui sont résistants, c'est là où il trouve sa place. Pour l'instant, je ne peux pas vous dire grand chose de plus sur le TMC 125. Il n'y a pas d'ATU nominative. On attend d'avoir un peu plus de données du laboratoire. Je pense que d'ici 6 mois, on devrait avoir des infos complémentaires.

À l'heure actuelle, il y a des études en France qui essaient d'évaluer l'association TMC 114 + TMC 125. Ces essais de combinaison, dont je parlais tout à l'heure, sont clairement des essais attractifs, pour essayer de démontrer, dans cette situation, si le produit a un intérêt.

2.2.8 L'inhibiteur de l'intégrase (MK-0518)

C'est une nouvelle épopée. L'intégrase permet l'intégration du génome du virus dans le génome de la cellule. C'est une nouvelle cible. Il semble que le MK-0518 [produit du laboratoire Merck] soit un produit actif. La dose est fixée, c'est deux prises par jour.

Nous avons été associés aux premiers essais, avec Christine Katlama.

Sur le court terme, la tolérance est visiblement assez favorable. À noter tout de même qu'il n'y a pas eu beaucoup de patients traités. Il peut y avoir des effets secondaires sur le long terme, et je pense qu'éventuellement il y aura quelques petites réflexions ou alertes à donner sur ce sujet. Il faut être très attentif, pas seulement sur le court terme, en termes de tolérance, sur les aspects de cancérogenèse.

Le laboratoire fait des études de phase III, de deux types. Des études faites chez des patients expérimentés, en échec. Je crois que l'inclusion des patients pour ces études est quasiment bouclée. Et ensuite vont avoir lieu des études chez des patients naïfs. Ça, c'est pour des raisons de stratégie du laboratoire. Il pense qu'il pourrait être mis sur le marché dans l'indication échappement et assez vite pouvoir revendiquer l'indication en première ligne. Je regrette pour ma part, j'en ai déjà discuté avec le laboratoire, qu'il n'y ait pas aussi une étape intermédiaire.

Je pense qu'il aura une place en première ligne.

Mais on va avoir besoin de médicament pour des patients en situation d'échappement. Et je ne suis pas sûr que le laboratoire soit complètement prêt. Des discussions ont eu lieu avec MSD (Merck, Sharp & Dohme). Je pense que le milieu associatif devra être assez vigilant là-dessus pour qu'il y ait un accès qui puisse se faire dans de bonnes conditions d'évaluation, à un stade précoce encore de l'enregistrement, si possible dans des essais soit compassionnels, soit des petits essais ciblés. En tout cas, on est tout à fait pour que l'ANRS puisse y prendre part pour éviter, globalement, qu'on fasse des ATU nominatives – qu'on fera si on est obligé de le faire. Mais il faut vraiment qu'on puisse avoir le maximum de données sur le rapport bénéfice/risque de ce médicament.

2.2.9 Les inhibiteurs du CCR5

C'est une famille qui est complètement nouvelle. Vous avez entendu parler, il y a six mois ou un an, je ne sais plus, de la problématique qui était posée sur le concept de perte de chance, avec ce type de médicament proposé à des stades précoces de l'infection par le VIH en première ligne. D'autres éléments nous ont préoccupés à l'Agence. Particulièrement, la population qui peut justifier de recevoir ce médicament. Puisque, pour qu'il soit actif, il faut que les gens aient le récepteur CCR5. Or, on sait que le récepteur CCR5 est plutôt à un stade précoce de l'infection, et que les gens ont le récepteur CXCR4 au stade tardif de l'infection. Les questions qu'on se pose, dont on ne pourra avoir les réponses que dans les essais thérapeutiques, pas avant, c'est : « Est-ce délétère de voir chez un patient le récepteur disparaître et de voir ce switch R5 vers X4 [en fait le récepteur ne disparaît pas chez les cellules hôtes de l'individu, mais il y a passage d'une population virale qui utilise CCR5 comme co-récepteur vers une population qui utilise CXCR4], qui spontanément ne se voit qu'au stade tardif ? Est-ce que cela ne va pas faire évoluer les gens vers la maladie ? ». Au moment de la mise sur le marché du médicament, il faudra qu'on ait des informations sur les moyen et long termes. On ne va pas forcément attendre trop longtemps, mais c'est très important d'être sûr qu'on ne va pas faire des dégâts avec ce médicament.

Il y a trois laboratoires qui étaient concernés pour les anti-CCR5. Glaxo a abandonné la course pour des raisons d'intolérances hépatiques de son produit. Schering a continué, mais est préoccupé par des problèmes de cancérogenèse et de toxicités hépatiques. Il a par ailleurs arrêté un de ses essais thérapeutiques, pour une efficacité pas à la hauteur des espoirs. Puis, il y a Pfizer, qui

roule, qui roule pour nous, qui roule pour vous. Pfizer qui continue à tout crin. Ses essais thérapeutiques pour naïfs n'ont donc pas eu lieu en France, compte tenu de la demande du milieu associatif, de la pression de l'Afssaps et du CNS (conseil national du sida). Nous considérons que c'était plutôt des médicaments pour lesquels on devait avoir plus d'informations avant de les donner en première ligne. Il y a par contre d'autres essais qui ont eu lieu en France, avec des personnes en échappement thérapeutique.

Sur la cancérogenèse, on doit avoir une réunion le 11 mai, je ne sais pas ce qu'on aura comme information complémentaire.

La tolérance hépatique ne pose pas trop de problème. Il n'y a pas d'alerte sur les transaminases de façon générale. Il y a eu cependant deux alertes hépatiques. C'est important à dire. Il y a deux malades qui ont eu une hépatite grave. Une hépatite grave cela pose toujours un problème dans le développement d'un produit. Un patient a fait une hépatite, dont beaucoup d'éléments – on a vu les dossiers dans le détail – font penser que c'est plutôt dû à un autre médicament qu'à l'anti-CCR5. Donc bénéfice du doute au laboratoire. On s'est dit une fois mais pas deux. Manque de pot, il y en a eu une deuxième qui concernait un patient qui avait un symptôme septicémique. Là aussi, l'analyse très fine du dossier laisse penser que ce n'est probablement pas le produit qui est responsable. Pour l'instant, les études courent toujours, mais je préfère le dire, parce que les espoirs déçus, ça existe. Il ne faudrait pas qu'il y ait trois hépatites graves avec l'anti-CCR5, parce que là, ça ferait des vagues.

C'est malgré tout un produit qui a l'air d'avoir une activité anti-rétrovirale, y compris au niveau des CD4, et à notre surprise, parce qu'on a été, disons, sceptiques et exigeants vis-à-vis de l'industriel, mais il est revenu vers nous et l'on doit le voir d'ici une quinzaine de jours.

Il commence à se poser la question du dépôt de demande d'enregistrement dans l'indication, éventuellement, de salvage (sauvetage). Je ne sais pas ce qu'il y aura dans le dossier.

Les anti-CCR5 peuvent peut-être avoir une place. Je ne dis pas que c'est sûr. Ne le prenez pas comme un engagement, que c'est réglé, demain ou après-demain. Ils ont peut-être une place chez les gens en situation d'échappement, et cela va nous imposer alors des techniques de ciblage des patients, c'est-à-dire les gens qui ont le récepteur. Et, dans la situation de salvage, il n'y en aura probablement pas beaucoup. Si jamais on va vers des accès compassionnels, l'accès sera très spécifique.

2.3. Questions

Maryvonne Molina : À propos des anti-CCR5, il y a très peu de laboratoires qui font l'analyse [de recherche du tropisme du virus pour ce récepteur]. Il faut que les échantillons arrivent tous au même laboratoire. Cela pose un problème je crois ?

Daniel Vittecoq : Oui, ça va être très difficile. On l'a connu à d'autres époques, quand on a commencé avec les charges virales, par exemple, où il a fallu valider. C'est plus compliqué, par contre, pour les récepteurs du CCR5. Il y a un laboratoire qui a un test qui n'est probablement pas très loin de la validation. Il sera impératif au moment de l'enregistrement d'avoir le test valide. On ne pourra donner le médicament qu'aux personnes qui ont le récepteur. On ne va pas donner un médicament qui peut avoir un risque, dont on n'est pas sûr de l'efficacité et dont on est sûr qu'il ne marcherait pas si les personnes n'ont pas le récepteur. Il faudra savoir impérativement si les gens ont ce récepteur. Ça, c'est un nouveau problème, effectivement.

Gérald : Vous avez parlé des malades qui ont des problèmes de co-infections hépatiques. Il y a un an et demi, l'information est sortie, qui émanerait de l'Agence européenne, comme quoi un accord de principe – pour les nouvelles molécules, là pour les hépatites – permettrait que des essais puissent être démarrés sans attendre les validations chez les mono-infectés. Est-ce que vous en avez entendu parler ?

Daniel Vittecoq : Oui, on en a même un peu revendiqué la responsabilité. Ceci étant, c'est toujours mieux quand même [que cela soit validé]. On peut imaginer des cas de figure de médicaments qui seraient surtout intéressants chez le co-infecté. Sur ce que vous soulevez, l'analyse qu'on a eue est partie d'une problématique avec l'hépatite B. Il y a quelques patients qui ont flingué leurs ressources avec l'Épivir – largement donné à une époque où l'on n'avait pas trop soupçonné qu'il pouvait y avoir des résistances induites sur l'hépatite B. La porte est ouverte pour dire qu'il y a une éventuelle spécificité du co-infecté. Ceci étant, il faut le justifier quand même. Sur le plan des hépatites, la France a beaucoup poussé au moment des recommandations – puisque c'est nous qui étions à l'initiative, sur le développement des essais thérapeutiques – pour qu'on y inclue le plus vite possible des gens qui ont des co-infections ou des problèmes hépatiques. Cela représente 25 % des malades, donc autant savoir dans la vraie vie, un peu en amont de l'enregistrement, ce qui peut

se passer. Il y a des limites à cela aussi. On risque de pénaliser certains médicaments. C'est pour cela que j'insiste beaucoup sur les anti-CCR5. Pfizer a peut-être été un peu imprudent d'inclure trop de patients qui ont des problèmes hépatiques. On n'est jamais content, il y a trop ou pas assez. Mais il faut faire attention de ne pas pénaliser un traitement à cause du retentissement hépatique.

Jean-Michel : Concernant les anti-CCR5, la théorie dirait que cela serait logique de l'associer à un anti-CXCR4. Mais y en a-t-il en développement ? Et est-ce que cela n'est pas délétère de bloquer le récepteur CXCR4 ?

Daniel Vittecoq : C'est une voie de recherche. Il y en a en développement mais très en amont pour l'instant. Ce n'est pas avancé comme les anti-CCR5. La logique se serait, bien entendu, l'association des deux.

L'homme du bas : Vous avez dit que le Fuzéon était une très bonne molécule. Cependant, c'est difficile quand on travaille de se piquer le matin, de se piquer le soir, si vous voyagez. Est-ce qu'il y aurait une technique pour le prendre plus facilement ? Par pistolet ? Est-ce que vous pouvez en parler ? Est-ce que c'est à court terme ?

Daniel Vittecoq : Le Fuzéon, c'est une protéine. Les protéines, on ne peut pas les absorber par voie orale, parce que sinon elles sont détruites dans le tube digestif. C'est obligatoirement l'injection pour préserver son activité. On peut administrer des protéines par voie percutanée, avec un pistolet à air comprimé, ce que je disais tout à l'heure. Ce qui ne soulage pas complètement la douleur, mais qui est peut-être plus facile. Je sais qu'il y a des études qui ont été faites au Canada. Ce n'est pas spécifique au Fuzéon, il y a d'autres médicaments qui ont été administrés par pistolet injecteur. Pour l'instant le laboratoire Roche dit qu'il n'est pas maître du jeu, puisque le maître du jeu, c'est celui qui a le pistolet. Je trouve que c'est un argument moyen parce que, s'ils étaient vraiment soucieux de bien développer leur produit, ils se débrouilleraient pour que cela puisse avancer plus vite. Ça reste en suspens à l'heure actuelle. Je pense que ça peut aider un peu, mais ça ne résoudra pas tous les problèmes. Je vois dans mon service, et aussi à l'occasion d'essais thérapeutiques, certains médecins hésiter à prescrire le Fuzéon. C'est peut-être dommage, surtout au moment où l'on va introduire une nouvelle molécule, au moment du traitement d'attaque, de se passer d'un traitement qui est réellement actif.

Dominique Salmon : Je crois que quand on est sous Fuzéon, il faut tenir le coup, parce que ce n'est pas exclu que, dans quelques mois, on puisse bénéficier de l'association TMC 114/TMC 125. Ce serait dommage de ne pas attendre cette opportunité.

L'homme en chemise bleu : De quelle manière peut-on s'injecter le Fuzéon sans passer par toutes ces souffrances et cette contrainte de la préparation le matin ? Il est difficile pour beaucoup de malades de pratiquer le Fuzéon. Il y a beaucoup de gens qui commencent avec le Fuzéon mais qui arrêtent très vite.

Daniel Vittecoq : J'en ai bien conscience. Une des possibilités, c'est de le préparer avec 12 heures de décalage. Ne pas préparer l'injection pour la faire tout de suite, la garder au frigo. Il faut qu'elle soit la plus soluble possible. Le deuxième truc, c'est qu'il faut utiliser toutes les petites procédures, les produits anesthésiants qu'on utilise contre la douleur, dont la crème Emla [lidocaïne plus prilocaïne] par exemple. Ceci étant, il reste qu'il y a des gens qui le tolèrent très mal.

L'homme en chemise bleu : Est-ce que l'on pourrait imaginer de l'injecter, demain, comme on injecte une insuline par « stylo » ? Vous parliez de pistolet tout à l'heure, cela ne serait pas plus facile par stylo ?

Daniel Vittecoq : La quantité de produit est quand même supérieure à celle de l'insuline qu'on va injecter. Vous savez maintenant, on fait des aérosols d'insuline. On ne sait jamais ce qui pourrait se passer avec le Fuzéon.

Mickaël : Juste avant de passer la parole au deuxième intervenant, je voudrais remercier Daniel Vittecoq de sa présence et lui souhaiter un joyeux anniversaire.

3. Intervention de Jean-François Mouscade

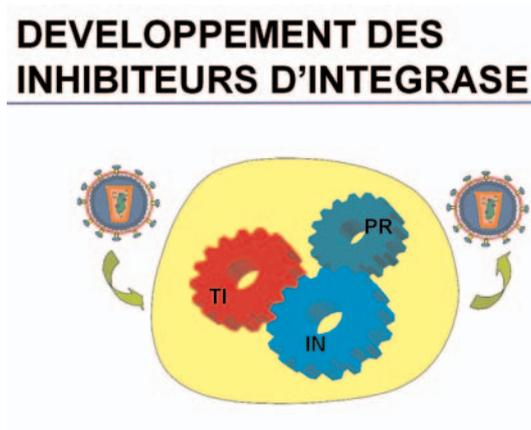
Maryvonne Molina : Daniel Vittecoq vous a parlé des anti-intégrases et de l'espoir qu'on a avec cette nouvelle piste. L'intervention de Jean-François Mouscadet est consacrée au mécanisme de cette molécule, qui est à un stade de développement déjà un petit peu avancé, dont on peut espérer qu'elle va être efficace. Je passe la parole à Jean-François Mouscadet.

Jean-François Mouscadet : Tout d'abord je voudrais remercier Olivier Heinis de m'avoir invité à partager avec vous le concept d'anti-intégrase.

Je travaille au CNRS (centre national de la recherche scientifique). Je travaille sur les anti-intégrases depuis longtemps, quasiment le début. Je suis plutôt fondamentaliste [recherche fondamentale]. J'ai préparé une petite présentation que j'ai essayé de faire simple. On n'a pas arrêté de dire que c'était compliqué, mais en vérité les concepts sont très simples. Comme je ne suis pas familier avec l'exercice, cela pourrait être peut-être un peu scientifique par moments, et dans ce cas-là, je vous propose de ne pas hésiter à m'interrompre pour me demander des précisions.

3.1 Développement des inhibiteurs de l'intégrase

3.1.1 Les enzymes

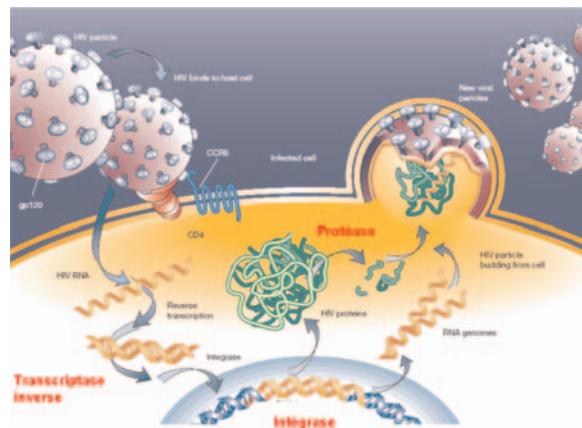


En termes de pharmacologie, la chose la plus simple en général, c'est de travailler sur les enzymes. Parce que les enzymes sont des protéines qui sont des petits moteurs moléculaires. Et pour des raisons que je ne vais pas détailler, c'est plus facile de faire des inhibiteurs de ce type de protéines que des inhibiteurs d'autres protéines, comme le T20 par exemple, qui est un concept différent. En général, on s'attache à faire des inhibiteurs contre les enzymes. Et dans le cas du VIH, le moteur, c'est-à-dire ce qui fait la multiplication du VIH, c'est trois enzymes. Il y a la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase. Sur les trois, il y en a deux pour lesquelles on a des molécules actives ; l'intégrase, c'est la troisième.

Depuis l'identification de cette enzyme, on s'est posé la question de savoir comment on pourrait la bloquer. L'intégrase, on en parle beaucoup finalement, en tout cas dans le monde des chercheurs, depuis une quinzaine d'années maintenant. Des trois enzymes, c'est la seule pour laquelle on ne connaissait rien avant que le VIH

apparaisse. La transcriptase inverse, c'est une enzyme pour laquelle il y a des analogies fortes avec des enzymes cellulaires, donc on connaissait le mécanisme, et l'on avait déjà des inhibiteurs. L'AZT, c'était un inhibiteur connu. Pour la protéase, on connaît aussi des protéases cellulaires, donc on avait déjà des idées là-dessus. L'intégrase, quand on l'a identifiée en 1990, on n'avait aucune idée de ce que c'était, de comment ça fonctionnait. C'est pour cela qu'on a pris un peu de temps. Aujourd'hui, on a des premiers résultats qui sont vraiment très intéressants.

3.1.2 Le fonctionnement des transcriptase inverse, protéase et intégrase



C'est la même diapositive que la précédente mais dans le contexte de la réplication du virus. Vous voyez les trois enzymes : la transcriptase inverse, protéase et intégrase. Ce sont elles qui font le moteur moléculaire qui permet au virus de rentrer dans une cellule et de se multiplier.

La transcriptase inverse fonctionne de façon assez précoce quand le virus rentre. Elle transforme le génome du virus.

La protéase fonctionne de manière assez tardive pour permettre au virus de sortir et d'être mûr pour infecter une nouvelle cellule.

L'intégrase, c'est l'enzyme centrale dans ce cycle. Elle catalyse quelque chose de très particulier, qui est spécifique du VIH, qui est que l'ADN du virus va s'intégrer dans les gènes de la cellule. Et cela, c'est l'intégrase qui le réalise. Dès lors que l'ADN est intégré, la cellule considère l'ADN du virus comme le sien propre, et elle l'exprime, et c'est ça qui fait la production du virus. Ça, c'est très important. L'idée c'est : on sait bloquer cette étape [la transcriptase inverse] et on sait bloquer celle-là [la protéase], et maintenant on aimerait bien bloquer celle-ci [l'intégrase].

12 3.1.3 L'intégrase : cible thérapeutique

L'intégrase rétrovirale: cible thérapeutique

1. L'intégrase est la troisième enzyme virale. Elle est indispensable pour la persistance et la propagation du virus.
2. Elle n'a pas d'équivalent cellulaire.
3. Des essais d'activité sont disponibles depuis le début des années 1990.
4. La structure de l'intégrase est connue en partie.

On a tout de suite imaginé que cela pouvait être une bonne cible thérapeutique puisqu'elle est aussi indispensable que les deux autres. Si un virus n'a pas d'intégrase, il ne se multiplie pas. Cela prouve que c'est une bonne cible.

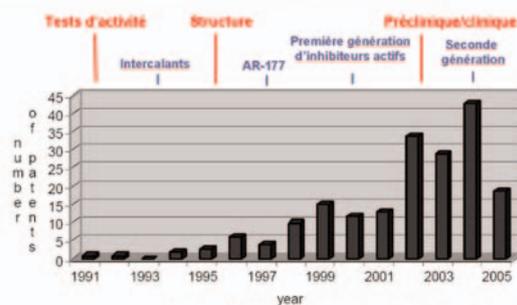
Par ailleurs, elle n'a pas d'équivalent cellulaire, ce qui a ralenti le travail de recherche. Mais c'est aussi quelque chose de tout à fait intéressant parce que pour une enzyme qui n'a pas d'équivalent cellulaire, on peut s'attendre à n'avoir pas trop d'effets secondaires au niveau cellulaire, pas trop de toxicité.

Je conclurai à la fin là-dessus, parce qu'en fait, on s'est aperçu que ce n'était pas tout à fait vrai.

L'histoire a commencé au début des années 1990 et pour pouvoir trouver des inhibiteurs, il faut faire fonctionner l'enzyme, et on a su la faire fonctionner en 1991 environ. On a eu des tests d'activité en 1991 qui nous ont permis de chercher des molécules actives.

3.1.4 Historique du développement

Nombre de brevets/an dévolus aux anti-intégrases



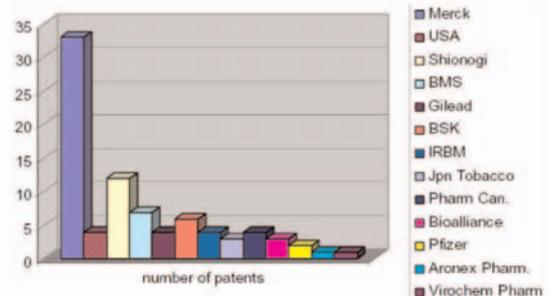
Cela a commencé en 1991. Les premiers papiers sur la pharmacologie anti-intégrase, c'est en 1993, avec des molécules qui étaient des anticancéreux ; ça n'a pas eu grand intérêt en termes de développement pharmacologique. Le

premier point critique, c'est en 1995, quand on a identifié la structure de cette protéine. Et en pharmacologie qui dit structure dit possibilité de réflexion, d'imagination de molécules qui peuvent se fixer. Ça, c'était le premier point. Cela, c'est les brevets de molécules anti-intégrases. Après 1995, on a une augmentation considérable de ces brevets. Ce qu'on ne sait pas trop, c'est qu'il y en a un, en 1997, qui a été testé, en clinique, qui ne fonctionnait pas du tout comme un anti-intégrase, il a donc été arrêté rapidement. En 1999, on a identifié les premiers vrais inhibiteurs.

Depuis ils ont été développés. On a eu une première génération, aux alentours de 1999-2000, qui ne sont pas allés en clinique, mais qui ont fait la preuve que cela pouvait fonctionner. Et puis, en 2003, on a vu apparaître la deuxième génération. C'est celle qui est en essai clinique aujourd'hui. C'est même peut-être une troisième génération, on ne peut pas le savoir, puisqu'on n'a pas vraiment les structures des molécules qui sont en essais cliniques. Je reviendrai aussi sur ce dernier point.

3.1.5 Laboratoires

Origine des brevets 1991-2005



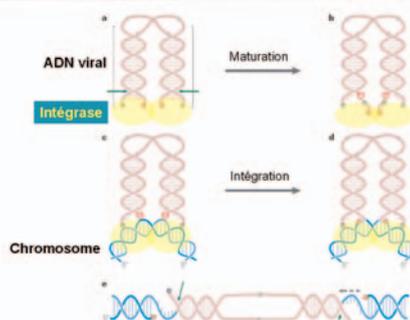
By courtesy of P. Cotelle Recent patents on anti-infective drug discovery 2005

Il y a un joueur majoritaire dans le champ des inhibiteurs d'intégrase, c'est Merck. Gilead a aussi une anti-intégrase, qui est aussi en essai clinique, et qui a des résultats intéressants.

À l'heure actuelle, il y a deux molécules très proches qui sont en train d'être développées. Elles fonctionnent de la même façon.

3.1.6 Le mécanisme de l'intégration

Les 2 étapes de l'intégration



Adapté de Pomnier et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2005.

Pour bien comprendre comment cela fonctionne, il faut commencer par comprendre ce petit schéma.

Ici, en haut à gauche, c'est l'ADN viral. Une fois que le virus est rentré dans la cellule, son ARN va être transformé en ADN par la transcriptase inverse. Il y a alors dans la cellule cet ADN, ce sont les gènes du virus.

Ici, l'intégrase vient se fixer à l'extrémité de cet ADN. Elle se fixe aux deux bouts. Elle forme alors cette espèce de structure en épingle à cheveux. Elle tient les deux extrémités ensemble.

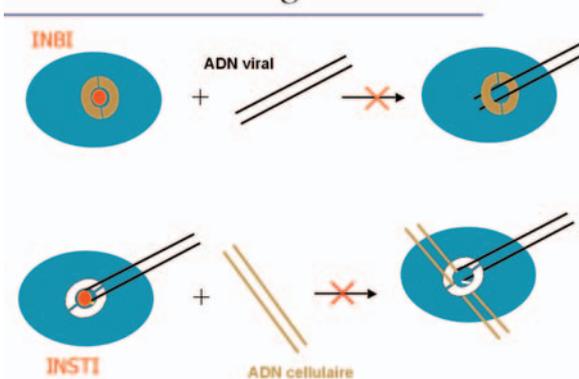
Elle fonctionne en deux étapes. Et ça, c'est très intéressant en termes de développement, parce qu'on est dans une situation qui peut ressembler aux anti-transcriptase inverse. On peut imaginer avoir deux types d'inhibiteurs de l'intégrase qui fonctionnent chacun sur une des deux étapes.

L'intégrase se fixe là. Elle réalise une première étape qu'on appelle la maturation. Elle modifie un petit peu l'extrémité de l'ADN, en coupant un petit bout. Cela se passe quand le virus rentre dans la cellule. Ensuite cet ADN – ici avec la protéine qui est fixée à son extrémité – rentre dans le noyau des cellules et arrive à proximité des chromosomes, des gènes de la cellule, et vient s'y accrocher. La protéine, ici, réalise alors une deuxième réaction, qui est l'intégration. Dans notre jargon, on appelle ça le transfert de brin. C'est vraiment l'intégration proprement dite. Elle fixe l'ADN viral dans l'ADN cellulaire.

À la fin, quand on déplie la structure, on obtient ceci : le chromosome de chaque côté et au milieu l'ADN du virus qui est intégré. C'est définitif, on ne peut plus rien toucher. L'intégrase réalise deux activités pendant le cycle.

3.1.7 Inhibition de l'intégrase : réponses pharmacologiques

Inhibition de l'intégrase du VIH



Voici un récapitulatif de ce que cela veut dire en termes de pharmacologie.

La première étape : vous avez la protéine ici,

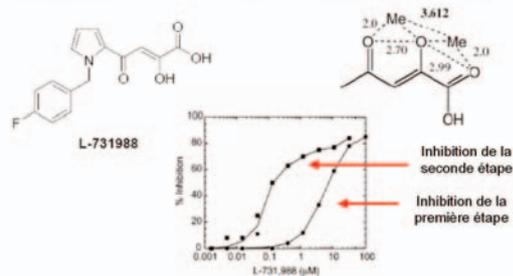
l'ADN du virus. L'ADN du virus se fixe sur la protéine, et puis il y a une réaction qui se passe ici. On a là une première cible possible, qui est d'empêcher la protéine de venir se fixer sur l'ADN. INBI, c'est pour « integrase binding inhibitor » (inhibiteur de la fixation de l'intégrase).

La deuxième étape : l'intégrase a réalisé son petit mécanisme dans l'ADN viral. Elle arrive ensuite dans le noyau, et vient se fixer sur l'ADN cellulaire. Ça fait cette structure avec trois partenaires : la protéine, l'ADN viral et l'ADN cellulaire. La deuxième famille de molécules, c'est celle qui vient se fixer ici, sur ce complexe, et qui va empêcher ce complexe d'interagir avec l'ADN cellulaire, avec le chromosome. Ces molécules-là sont celles qui bloquent réellement l'intégration. Elles bloquent la deuxième étape qui se passe dans le noyau et c'est pour cela qu'on les appelle les INSTI (integrase strand-transfer inhibitor, inhibiteur de transfert de brin). Vous allez voir, c'est quelque chose qui va revenir pas mal dans la littérature des anti-intégrases.

Les molécules qui fonctionnent à l'heure actuelle, les plus actives, celles qui sont développées en clinique, ce sont uniquement ces molécules qui bloquent la deuxième étape. Mais il n'est pas exclu qu'on puisse en développer qui bloquent la première étape. On pourrait avoir deux types d'inhibiteurs. Seule la deuxième famille est active pour l'instant.

3.1.8 Fonctionnement de l'anti-intégrase

1999: Les β -dicéto-acides (ADC) – INSTIs de 1^{ère} génération



Hazuda et al. Science (2000) 287, 648-650

La première molécule qui a fait la preuve de ce mécanisme-là a été développée par Merck, avec une publication en 2000 dans la revue américaine *Science*.

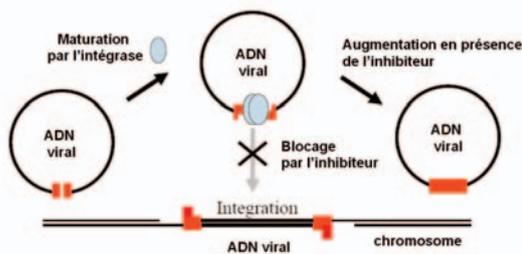
Ici, ce sont des courbes d'inhibition, plus on monte et plus on bloque l'activité de l'intégrase. Là, il y a deux courbes, c'est pour les deux activités. Vous voyez, là, c'est les concentrations de drogues qu'on utilise pour bloquer l'enzyme.

Les concentrations pour bloquer la deuxième étape sont bien plus basses que pour la première étape.

Le petit croquis, en haut à droite, est un peu compliqué. Me, cela veut dire métal. C'est très important et je pense que cela va avoir des conséquences sur l'avenir de ces molécules à long terme. Métal, ça veut dire que ces molécules fonctionnent en interagissant avec les métaux. L'intégrase, comme d'autres enzymes – et c'est ça le point crucial – a besoin de métal, en l'occurrence de magnésium. Et ces molécules bloquent l'intégrase parce qu'elles interagissent avec le magnésium dans la protéine.

3.1.9 Effet attendu de l'anti-intégras

Effet attendu de l'inhibition de l'intégration par les INSTIs



By courtesy of D. Hazuda

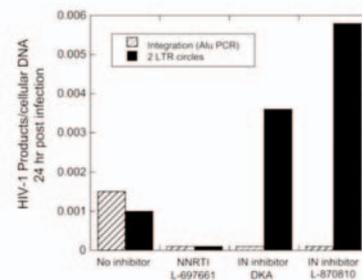
Un point assez crucial dans le développement des drogues antivirales, du point de vue fondamental, c'est que c'est très difficile de démontrer ce qu'elles font dans une cellule. Vous pouvez avoir le blocage complet d'un virus par une molécule, et en réalité la drogue ne touche pas du tout au virus, mais quelque chose dans la cellule qui fait que le métabolisme de la cellule commence à être affecté, et ça a des effets sur la multiplication du virus, mais ce n'est pas forcément un véritable antiviral. Pour démontrer que c'est vraiment un antiviral, il faut avoir des preuves solides.

Pour les anti-intégrases et l'intégration, c'est quelque chose qui se passe dans le noyau, c'est encore plus compliqué. Pendant au moins 10 ans, on a eu des molécules dont on n'a jamais vraiment réussi à démontrer si elles fonctionnaient ou pas sur l'intégrase dans la cellule.

Avec ces molécules-là, un grand pas a été fait lorsqu'on a démontré qu'elles bloquaient l'intégration. On l'a fait de façon assez rusée. Une chose qui est assez importante, c'est l'ADN viral, avec la protéine qui est là, qui va rentrer dans le noyau. Et l'on sait, par des études sur le virus, que si l'on empêche l'intégration de se produire, cette

structure-là va se fermer, ça va faire un cercle. Pendant la multiplication du virus dans la cellule, vous avez des cercles comme ça. L'ADN viral – le génome du virus – est circulaire et il reste dans la cellule pendant un petit moment avant de disparaître. Il disparaît parce qu'il n'est pas multiplié avec la cellule, alors que quand il est intégré, dans la version ici, alors là il se multiplie avec la cellule. Dans ce cas-là, il va disparaître au bout d'un moment. C'est une sorte de déchet de la réplication du virus. En tout cas, c'est la façon dont on le voit à l'heure actuelle. Ce schéma vous suggère que si on bloque cette étape de l'intégration, on risque de stimuler la production d'ADN viral circulaire.

Inhibition de l'intégration - INSTIs



Hazuda et al. (2004) PNAS, 31, 11233-11238

On a recherché pendant longtemps des drogues qui avaient cet effet. Ce graphique vous montre que c'est le cas avec ces fameux INSTI.

Ici on mesure en « hachuré » la quantité d'ADN viral qui est intégrée dans une cellule quand le virus se multiplie. On a une certaine quantité d'ADN viral qui s'intègre dans les chromosomes. Quand on met la drogue, elle disparaît, parce qu'on a bloqué l'intégration. On prouve que c'est l'intégration en mesurant la quantité de cercles qui sont dans les cellules quand on rajoute la drogue. On a alors une énorme accumulation de ces cercles. Et ça, c'est une preuve assez forte que ce sont bien des inhibiteurs d'intégration.

La preuve que les anti-intégrases fonctionnent dans les cellules date de 2004, c'est quelque chose de récent.

Sélection de mutants résistants aux INSTIs de première génération (ADC)



- S153Y (4 mois)
- T66I + S153Y (13 mois)
- S153Y + N155S (26 mois)

La réplication des virus mutants est très altérée

Hazuda et al. Science (2000) 287, 646-650

3.1.10 Emergence de virus résistants

Une deuxième preuve – et c'est un petit peu malheureux – c'est que ces molécules, quand on les met dans une culture cellulaire dans laquelle on fait multiplier du virus, et bien au bout d'un moment cela sélectionne des virus résistants. Du point de vue du chercheur, l'émergence de résistances signe le fait qu'on a vraiment mis une pression de sélection sur le virus. Si on tapait sur quelque chose dans la cellule, on ne verrait pas l'apparition de mutations dans le virus. C'est la preuve que notre drogue est bien un antiviral et plus particulièrement un anti-intégrase.

Ce petit croquis, c'est une représentation de l'intégrase. Ce qui est en rouge ici, c'est l'apparition de mutations dans l'intégrase, quand on a traité le virus avec cette molécule.

Cela a alors deux conséquences : la première, c'est de donner une preuve qu'on a bien affaire à un anti-intégrase ; la deuxième, c'est que comme les autres antiviraux, les anti-intégrases vont générer des résistances. C'est certain. On a déjà, par avance, avec ce schéma-là, et d'autres dans la littérature, une bonne idée des résistances qui vont émerger.

Autre chose d'intéressant, c'est le nombre de mois pendant lesquels il a fallu qu'on mette de la drogue pour avoir des résistances. Pour avoir ce profil-là de résistance, qui rend vraiment le virus très résistant in vitro, il a fallu mettre de la drogue tous les trois jours pendant 26 mois. En termes de culture cellulaire, c'est considérable. Le virus a eu du mal à sortir ces mutations de résistances, sa réplication est très altérée. Ces anti-intégrases mettent une pression très forte sur le virus, qui a du mal à s'en sortir, parce qu'on touche vraiment à un mécanisme intime de l'activité de l'intégrase au niveau de son site actif. Le virus a du mal à faire émerger des virus résistants. C'est plutôt un point positif.

3.1.11 Récapitulatif

Inhibiteurs d'intégrases (INSTIs)

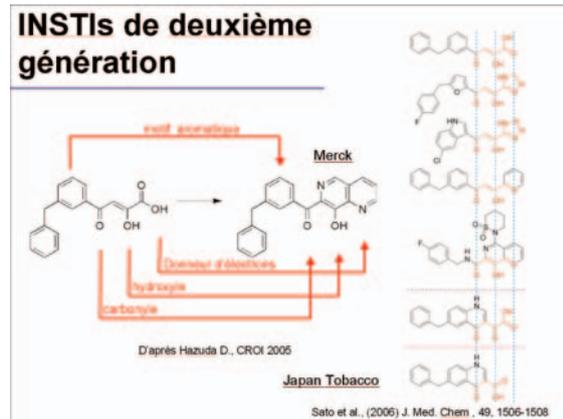
1. Une famille d'inhibiteurs actifs de l'intégrase basée sur le motif ADC a été identifiée.
2. Ce sont des inhibiteurs de la seconde activité de l'intégrase (transfert de brins).
3. Ils inhibent l'intégration dans la cellule et conduisent à l'accumulation d'ADN viral circulaire non intégré dans la noyau.
4. Ils provoquent l'émergence de virus résistants mutés dans l'intégrase

On a maintenant une famille d'inhibiteurs actifs. Je vous ai juste montré une molécule, mais il y en a beaucoup de ce type-là.

ADC, c'est pour bêta dicéto-acides. Il s'agit du petit motif chimique qui caractérise les anti-intégrases.

Ces inhibiteurs de la seconde étape inhibent l'intégration et provoquent l'émergence de virus résistants.

3.1.12 Deuxième génération



Le fameux motif ADC, c'est ce groupement-là. Pour la première famille, la première molécule que je vous ai montrée, il y a eu des essais, pas des essais cliniques, mais du développement pré-clinique. La molécule était très mauvaise, elle se perdait rapidement dans l'organisme, n'était pas du tout disponible. Elle a été éliminée. Toutes les molécules basées sur cette famille n'ont finalement pas fonctionné dans l'organisme.

On a fait beaucoup de chimie. Je vais vous résumer deux travaux de chimie qui ont amené les molécules qui sont actuellement en clinique.

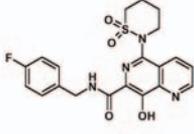
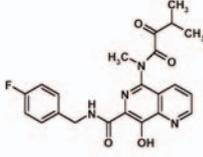
Le premier travail a consisté à modifier cette structure tout en gardant, en termes chimiques, ce qu'on pense être important pour son activité : c'est les flèches rouges. Ça a débouché sur cette molécule-là, qui est la base de la famille des molécules de Merck.

Une autre entreprise, Japan Tobacco, est partie de la molécule que vous voyez là-haut (elle a été vendue par la suite à Gilead), elle est assez proche de celle qui est en bas à gauche. Ils ont fait beaucoup de chimie pour enlever le motif tout en gardant à peu près quelque chose qui ressemble, et ils ont abouti à cette molécule-là. Vous voyez, on a fait des cycles, là, assez fermés, au lieu d'être ouverts, ici. Cela a des conséquences en termes pharmacologiques, mais laissons ça de côté.

Ces deux molécules sont très proches. On a des O, de l'oxygène, partout. On a deux cycles ici. On a de l'azote (N). C'est la même famille de molécules. Il y en a d'autres, mais ça, c'est les deux qui sont actuellement en développement.

3.1.13 Les molécules

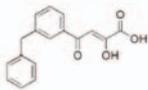
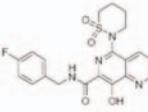
INSTIs de deuxième génération: Série Merck

		
Inhibition <i>in vitro</i>	IC ₅₀ = 40 nM	IC ₅₀ = 10 nM
Activité antivirale	IC ₉₅ = 250 nM	IC ₉₅ = 110 nM
Biodisponibilité	64%	49%
	L-870,810	L-870,812

Voici les deux premières molécules que Merck a lancées en clinique. Il y a des essais de phase I qui ont été faits avec l'une et des essais sur le macaque dans un modèle SIV [simian immunodeficiency virus] avec l'autre.

Jusqu'à il y a 6 mois, tout le monde pensait que la molécule de Merck, c'était ça ; et puis brutalement, elle ne s'appelle plus L-870,812 mais MK-0518. À l'heure actuelle, nul ne sait ce que c'est. J'ai essayé de me renseigner auprès de Merck. Ils me disent : « Oui, oui, vous avez raison, c'est celle-là ». Alors je dis : « C'est précisément celle-là ? ». Ils répondent : « Ah non. On ne sait plus très bien, il faut voir. Au départ, elle s'appelait 612. Et vous, pourquoi vous l'appellez 812 ? ». Je dis : « 812, parce que c'est 812 dans les papiers. ». « Bon, il faut qu'on vérifie ». Etc. Merck ne veut pas nous dire ce que c'est. Mais c'est quelque chose qui doit être très proche de cela. C'est un petit peu dommage qu'on n'ait pas la structure, parce que cela pourrait aider les académiques à faire d'autres molécules.

Différentes mutations de résistances aux deux générations d'inhibiteurs

Composé	Mutations
	S153Y (4 mois) T661 + S153Y (13 mois) S153Y + N155S (26 mois)
	F121Y + T125K (6 mois) V72I + F121Y + T125K (7 mois) V72I + F121Y + T125K + V151I (9 mois)

By courtesy of D. Hazuda

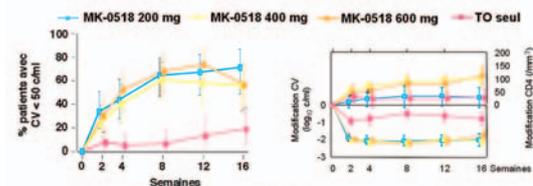
Je vous ai dit qu'on avait modifié la première série pour en faire une deuxième série. Là, c'est la première série, on indique les différentes mutations qu'on a obtenues dans l'intégrase du virus devenu résistant. Ici, c'est la deuxième série.

Là, c'est les mutants qui ont émergé, qui sont résistants à cet anti-intégrase.

Sans rentrer dans les détails, ces mutants-là sont différents de ceux-ci. C'est intéressant parce que cela veut dire que les molécules ont beau être proches, avec des mécanismes identiques, on a quand même deux séries de mutants qui sont résistants.

Il y a une ressource chimique à explorer, pour avoir dans la même famille des molécules qui pourraient ne pas avoir de résistance croisée. Par exemple, cette molécule-là, elle est active contre les virus qui sont résistants à cette molécule-ci, et réciproquement. C'est intéressant, parce qu'on a là une réserve de chimie pour faire des nouvelles molécules qui pourraient être efficaces contre des virus résistants qui auraient émergé avec des molécules de la même famille.

MK-0518: Essai de phase II



Tolérance	MK-0518			Placebo n = 45
	200 mg (n = 42)	400 mg (n = 43)	600 mg (n = 44)	
Diarrhée	2 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (9%)
Nausée	2 (5%)	2 (5%)	5 (11%)	5 (11%)
Fatigue	3 (7%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
Céphalées	4 (10%)	0 (0%)	2 (5%)	2 (4%)
Prurit	0 (0%)	1 (2%)	3 (7%)	0 (0%)

Grinsztejn B, CROI 2006, Abs 159LB

JTK303 – GS9137

INSTI, IC₅₀ = 30nM

Phase I/II: juin 2005

Phase II: printemps 2006

Trait. vs. placebo chez 40 HIV+ patients (15/15/10)- ARN HIV-1 entre 10,000 et 300,000 copies/mL et CD₄ ≥ 200 cells/μL. Bonne tolérance à tous les dosages sans effets secondaires sérieux ni arrêt de traitement.

	200 mg 2 x j (n = 6)	400 mg 2 x j (n = 6)	800 mg 2 x J (n = 6)	800 mg 1 x J (n = 6)	50 mg + 100 mg RTV 1 x j (n = 6)	Placebo (n = 10)
- log ₁₀ HIV RNA	-1.48 (-0.87, -2.10)	-2.03 (-1.04, -2.44)	-1.77 (-1.27, -2.66)	-0.96 (-1.27, -1.41)	-2.03 (-1.54, -2.38)	-0.26 (-0.48, +0.05)

De Jesus et al. CROI 2006, 160LB

Les deux molécules de deuxième génération de Merck et Gilead ont toutes les deux fait l'objet d'essais de phase II. Merck est en phase III. Dans les deux cas, il y a des activités tout à fait significatives et intéressantes, qui montrent pour la première fois qu'un anti-intégrase a un effet antiviral dans un organisme.

3.1.14 Conclusion

Inhibiteurs d'intégrases: 15 ans après

- Plusieurs inhibiteurs d'intégrase capables de bloquer la réplication du virus sont en développement avec des activités nanomolaires *in vitro* et *ex vivo*.
- Le blocage de l'intégrase *in vivo* a été démontré.
- Une efficacité virologique a été observée lors des essais de phase I/II
- Il est possible d'identifier des INSTIs avec des profils de résistance complémentaires.

Je voudrais terminer en revenant sur un point que j'ai évoqué. Dans ma première diapositive, je vous ai dit qu'il n'y a pas d'équivalent cellulaire de l'intégrase, et ainsi pas de toxicité cellulaire. Et puis j'ai dit, un peu plus loin, que l'intégrase fonctionnait en utilisant du magnésium.

On s'est aperçu qu'il y a des molécules de nos cellules qui fonctionnent avec des mécanismes assez proches, qu'on appelle des recombinaisons. Elles s'appellent ainsi parce qu'elles recombinaisonnent. Elles sont importantes dans la fabrication des anticorps. On sait que les anti-intégrases, pas ceux de la dernière génération parce qu'ils n'ont pas encore été testés, mais ceux de la première génération, ont une activité contre ces recombinaisons.

Je parle ici non en tant que médecin – je ne le suis pas – mais en tant que chercheur fondamentaliste. Même si dans les essais cliniques actuels on voit une excellente tolérance, j'imagine qu'on peut s'attendre, sur le long terme, à avoir des inhibitions, des mécanismes dus à des effets au niveau de nos enzymes, qui sont dans nos noyaux. Les intégrases ont un mécanisme d'action qui est relativement général. Interagir avec du magnésium, c'est quelque chose que beaucoup de nos enzymes font. Il faut être très prudent parce que ce sont des molécules qui vont dans le noyau des cellules affectées. Et que, dans ce noyau, il se passe beaucoup de choses avec des enzymes qui fonctionnent avec du magnésium. Pour l'instant, rien n'est absolument démontré. Je voudrais être très prudent là-dessus parce que je crois que c'est quelque chose qui sera à surveiller pendant un moment.

3.2. Projection d'un film sur le fonctionnement de l'anti-intégrase

Pour conclure, je voudrais vous montrer un petit film et reprendre tout ce que je vous ai dit.

Ça, c'est le virus qui va rentrer dans une cellule. Il rentre, interagit avec la membrane de la cellule. Ça, c'est les récepteurs, les co-récepteurs CCR5,

CXCR4. On peut bloquer à ce niveau avec les molécules telles que le T20.

Vous allez voir le cœur du virus. Ce que vous voyez en rouge, c'est son génome. Il y a la protéase, l'intégrase et la transcriptase inverse. Cette dernière va fonctionner dans un premier temps. Elle est en jaune, l'intégrase est verte. La transcriptase inverse va transformer le génome du virus, qui est de l'ARN en ADN. Elle devient violette.

L'intégrase vient se fixer aux extrémités, et cela va se circulariser. Ça fait cette espèce de cercle qui est maintenu à chaque extrémité par l'intégrase. On appelle cela le complexe d'intégration. On vous le montre en gros plan. Et ce complexe, l'intégrase sur l'ADN, va aller dans le noyau de la cellule. Alors là, ce qui se passe c'est la première étape, la maturation. On va voir partir un petit bout de cet ADN, qui va être coupé. Hop, il est parti.

Et après, tout ça va dans le noyau de la cellule. Ça va rentrer par ce qu'on appelle un pore (un trou qui permet de rentrer dans le noyau). Ce que vous voyez en marron, c'est le noyau. Et hop, ça vient au contact des chromosomes. L'intégrase colle l'ADN du virus à l'intérieur.

Vient une étape dont je ne vous ai pas parlé, qu'on pourrait appeler de finition.

Puis, le résultat final : le chromosome dans lequel se trouvent les gènes du virus qui deviennent indétectables pour la cellule. La cellule fait comme pour ses propres gènes : elle exprime des protéines ; simplement, c'est les protéines du virus. Ces protéines vont aller se rassembler à un endroit particulier, par des mécanismes d'ailleurs qu'on ne comprend pas très bien, et elles fabriquent un autre virus qui sort de la cellule. Ça, c'est le cycle normal d'un virus. Et à la dernière étape, quand vous avez vu la sortie, c'est là que les anti-protéases jouent.

Maintenant, vous allez voir ce que donne l'inhibition de l'intégrase, avec des inhibiteurs de type INSTI. On est juste après le moment où le virus est rentré dans la cellule. La transcriptase inverse va nous faire de l'ADN. Elle en fait un côté, puis un deuxième côté, puis l'intégrase vient se fixer aux extrémités. Les petits points bleus, c'est l'inhibiteur. Jusque là, tout se passe correctement, l'intégrase peut venir se fixer. Le complexe se forme. C'est à cet endroit-là que l'inhibiteur va venir se fixer. L'inhibiteur, ici en bleu, vient se fixer sur la protéine après qu'elle se soit fixée sur son substrat. Il y a la première étape, la maturation : hop, le petit bout s'en va. Ce complexe va aller dans le noyau, avec l'inhibiteur. Il va gentiment passer par le pore du noyau. Et alors l'ADN essaye de s'y intégrer, mais n'y arrive pas parce que la situation est bloquée. Cet ADN se circularise, la cellule s'en débarrasse en en faisant un cercle. La

cellule n'aime pas les bouts d'ADN qui traînent comme ça, donc elle en fait des cercles parce que c'est plus facile. Et on finit avec un génome dans lequel il n'y a pas de virus intégré.

Si vous avez des questions plus spécifiques sur le mécanisme et sur le développement de ces molécules, je peux y répondre maintenant.

3.3. Questions

Dominique Salmon : Tu as l'art d'expliquer de façon simple des choses compliquées. Je voulais te demander : l'intégration, elle se fait de façon aléatoire, n'importe où dans le chromosome ?

Jean-François Mouscadet : Non. C'est très discuté, il y a plusieurs écoles, donc je ne vais pas donner de conclusion définitive. Le consensus actuel, c'est que le VIH s'intègre dans des régions où il y a des gènes qui sont en train d'être produits. Nos chromosomes sont répartis en deux parties. Il y a une partie de nos gènes qui ne s'exprime pas, cela dépend des cellules. C'est-à-dire que quand vous avez une cellule de la peau, vous avez des gènes qui correspondent aux cellules de la peau qui sont exprimés. Dans chaque cellule, il y a une partie de l'ADN qui ne fait pas de protéines et une partie qui en fait. Cette partie-là, on l'appelle la partie exprimée, la partie active. Il semble bien que dans les lymphocytes, le VIH aille s'intégrer dans les domaines actifs. C'est tout ce qu'on peut dire pour l'instant, ce n'est pas complétement prouvé.

Ça peut avoir, évidemment, à terme, un certain nombre de conséquences, de modifications des gènes qui sont produits, etc. Pour l'instant, je ne crois pas que dans le cadre du VIH il y ait beaucoup de cas rapportés dus à l'intégration.

Un homme : Vous avez parlé des mécanismes de résistance. Il s'agit d'études in vitro ? Et est-ce qu'il s'agit d'imaginer une combinaison d'inhibiteurs de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase ou est-ce que l'anti-intégrase suffit ?

Jean-François Mouscadet : Pour la première question, c'est vrai qu'in vitro, c'est-à-dire dans les études cellulaires, on a beaucoup de mal à faire émerger des résistants, c'est donc assez positif. Mais il faut rester prudent, car on reste au niveau in vitro. Ça n'est qu'une comparaison dans la cellule. Il peut se passer beaucoup d'autres choses dans l'organisme. Je ne peux pas tirer de conclusion sur le fait que ça va émerger plus difficilement avec des anti-intégrases. Ceci étant, pour la deuxième question, quelle que

soit finalement la vitesse d'émergence de ces résistants, ils vont être présents. Et plus on fait d'essais avec différentes molécules et plus on trouve de sources de résistance. Il y a maintenant beaucoup de virus résistants, mais qui ont été obtenus dans la cellule – je veux dire pas au premier traitement – qui sont décrits comme résistants aux anti-intégrases. Mon opinion, c'est que l'avenir des anti-intégrases est en combinaison. L'idée, c'est de mettre une pression suffisante sur le virus pour que les mutations n'émergent pas trop vite. Les anti-intégrases rentrent totalement dans ce schéma-là.

Un autre homme : Je voudrais signaler qu'il y a déjà des essais d'anti-intégrases, et je connais au moins un patient qui y est déjà résistant. Ça ne s'est pas fait en 26 mois, ça a été très rapide. Donc il faut faire très attention.

Jean-françois Mouscadet : Absolument. Qu'il y ait un patient résistant, vous me l'apprenez. Il se trouve qu'il y a une mutation, qui est la N155, le résidu 155, qui est associée à une résistance. Et ce résidu est déjà présent dans des sous-espèces de virus. Il peut y avoir des résistances spontanées du fait de la présence de ce résidu, qui n'est pas présent dans le génome, on va dire, sauvage du virus, c'est-à-dire le génome premier du virus. Je pense que ça pourrait bien être associé à ce résidu N155.

Dominique Salmon : L'anti-intégrase se fixe aux sites actifs ? Est-ce que c'est un peu comme les anti-protéases, ou en dehors ? Comment se passe l'inhibition ?

Jean-françois Mouscadet : L'anti-intégrase se positionne dans le site actif, effectivement. C'est un peu compliqué, parce que par rapport à une anti-protéase ou à un anti-transcriptase inverse (particulièrement les anti-protéases), ce n'est pas le site actif de la protéine toute seule, c'est-à-dire l'endroit où vient le substrat, où vient se mettre l'inhibiteur.

Pour les anti-intégrases, il y a d'abord fixation de la protéine sur l'ADN viral. C'est le site actif, mais dans le contexte de la protéine s'étant déjà fixée sur l'ADN viral. C'est une conformation, c'est-à-dire une forme particulière du site actif, qui n'est pas le site actif de l'intégrase quand elle est libre. C'est une forme particulière qui est prise par ce site actif après qu'elle se soit fixée sur l'ADN viral. Mais, effectivement, c'est dans le site actif que se trouve le magnésium, et c'est au niveau de ce magnésium que vient se mettre l'inhibiteur.

4. Intervention de Dominique Salmon

Maryvonne Molina : Dominique Salmon va prendre la suite avec une présentation des essais qui concernent les anti-intégrases, les TMC.

4.1 Anti-intégrase (Merck) : MK-0518

Dominique Salmon : Je vais continuer sur les INSTI. Je ne vous parlerai que de celle de Merck, parce que c'est la seule pour laquelle on a des données pour l'instant. Et que c'est la seule testée en France, dans laquelle quelques patients sont déjà inclus.

4.1.1 Un nouvel inhibiteur de l'intégrase du VIH-1

In vitro, elle a une activité assez puissante. Elle est active contre les souches multi-résistantes, puisque c'est un nouveau mécanisme d'action. Elle est active sur les souches qui se lient aux CCR5 et CXCR4, puisque c'est un mécanisme d'action tout à fait différent. Ce qui a été montré, c'est que les souches résistantes à cette drogue, dont on ne sait pas si ça pré-existe ou si c'est acquis sous traitement, restent sensibles aux autres anti-rétroviraux.

C'est une drogue de deuxième génération, comme vous l'a dit Jean-François Mouscadet. Merck a fait initialement des essais avec une première anti-intégrase et qui ont été interrompus pour manque d'efficacité.

Il y a eu un premier essai en mono-thérapie, chez des patients en échec, c'était assez prometteur, puisque l'ARN a diminué de 0,7 à 2,2 log au bout de dix jours de mono-thérapie.

4.1.2 Protocole 005- design

Je vais vous présenter les résultats du deuxième essai, le protocole 005. C'était un essai de phase II, randomisé, en double-aveugle, avec une escalade de doses pour déterminer la meilleure dose. Des patients recevaient le médicament par voie orale deux fois par jour, à 200 mg, 400 mg, 600mg, versus un placebo avec un traitement optimisé. Au départ, les patients étaient stratifiés, selon qu'il y avait ou non du T20 et selon le degré de résistance. Les critères d'inclusion, c'étaient d'être résistant à une drogue dans chaque classe, d'avoir une charge virale supérieure à 5 000 copies et d'avoir des CD4 supérieurs à 50. Ce sont les résultats de l'analyse intermédiaire à 16 semaines, communiqués à la CROI (conference on retrovirus and opportunistic infections).

4.1.3 Caractéristiques des patients

Au niveau des taux de CD4, ce n'était pas catastrophique : c'était 200, 240, 250. Une charge virale moyenne, entre 4,6 et 4,8 log. Des patients qui avaient quand même reçu pas mal d'anti-rétroviraux. À peu près 30 à 40 % des patients qui recevaient du T20, en même temps.

4.1.4 Réponse (charge virale + CD4)

Il y a plusieurs analyses : celles qui montrent la charge virale inférieure à 400 copies ou inférieure à 50 copies et puis l'augmentation des CD4. Si on regarde au seuil de 400 copies, on peut voir qu'on a 70 à 80 % des personnes qui ont une charge virale inférieure à 400 copies à 16 semaines. Cela montre que c'est vraiment très intéressant pour des personnes qui sont en échec thérapeutique. Alors, bien sûr, il y a le T20, le traitement optimisé. Si on regarde en termes de 50 copies, ce n'est pas mal non plus, puisqu'on a 50 à 60 % des personnes qui sont inférieures à 50 copies à 16 semaines. Et vous voyez qu'il n'y a pas tellement de différence entre les bras. On a l'impression que la dose la plus faible entraîne moins d'augmentation de CD4 que les deux doses supérieures, 400 mg fois 2 et 600 mg fois 2.

4.1.5 Tolérance dans l'essai 005

En termes de tolérance dans ce protocole et à 16 semaines – on est vraiment à un stade très précoce – c'est un produit qui semble bien toléré. En termes de diarrhée, de nausée, de fatigue, de céphalée, de prurit, on n'a pas de soucis.

Dans la description à 16 semaines de tous les effets secondaires liés au produit, une personne a eu une pancréatite après la deuxième dose. Mais on a finalement pensé que c'était dû au traitement optimisé. Une autre personne a eu un infarctus cérébral. Mais elle était dans le groupe placebo. Autres effets secondaires : lipoatrophie, anémie, acidose métabolique, insuffisance rénale. Et aussi un décès. Hépatomégalie, une fièvre dans le groupe 600 mg.

A 16 semaines, il n'y a rien d'inquiétant – qui serait dû à cet anti-intégrase – qui ressort.

Vous voyez qu'on a des anomalies biologiques, mais, si vous regardez dans le groupe placebo, ce n'est pas très différent. La tolérance est correcte. Pas de différence importante entre les doses en termes de réduction de la charge virale.

4.1.6 Développement prévu

Le laboratoire Merck a choisi la dose : c'est 400 mg deux fois par jour. Je vous ai montré qu'il y avait une petite différence sur les CD4, peut-être quelques effets secondaires un peu différents, en termes de pancréatite. Enfin, ce n'est pas

forcément les seuls éléments qui ont fait choisir cette dose.

Dans cet essai, tous les patients qui étaient en échecs ont été mis à cette dose optimale. Il y a 24 personnes en France qui reçoivent de l'anti-intégrase. Et il y a deux essais de phase III qui courent en ce moment. Dans chacun de ces essais, il y aura 345 patients. Il y a un essai aux USA et un essai non-USA. Les gens recevront l'anti-intégrase versus placebo, plus un traitement optimisé. Ce seront des personnes qui ont une charge virale supérieure à 1 000 copies, et au moins une résistance à une drogue dans chaque classe. 8 centres sont prévus en France : Kremlin-Bicêtre, Pitié, Paul Brousse, Bichat, Saint-Louis, Nantes, Montpellier et Nice.

Il y a 42 patients d'inclus.

Malheureusement, il n'y a pas beaucoup de centres par rapport à ce qu'on a demandé. Beaucoup de cliniciens et de patients ont demandé que des centres s'ouvrent, mais ce n'était pas possible d'inclure plus. Le screening (sélection) est terminé. Il y a une période entre screening et inclusion. Les inclusions vont courir jusqu'à juillet 2006. Pour être inclus, il faut absolument avoir un génotypage récent qui montre une résistance dans chaque classe. Quelquefois, quand on est en arrêt thérapeutique depuis longtemps, certaines mutations peuvent disparaître. Il y a eu pas mal de screening failure [critères de sélection après génotypage non remplis].

Il va y avoir un essai qui va débiter d'ici la fin de l'année, chez les patients moins avancés. Pour cet essai, il y aura plus de centres ouverts. Des essais vont débiter en pédiatrie. Et, probablement aussi, un essai compassionnel qui débiterait avant l'ATU – mais on ne sait pas dans quel délai – pour que Merck puisse récupérer les données de tolérance que demande toujours l'Afssaps.

Voilà pour la présentation de cet essai. Si vous avez des questions ?

4.2. Questions

Rose : Sur la première diapositive, il y avait indiqué VIH-1. Je voudrais savoir pourquoi ?

Jean-François Mouscadet : D'un point de vue strictement du mécanisme, je n'ai pas de données de ces molécules-là sur le VIH-2. Il y a toutes les chances que cela fonctionne sur le VIH-2, cela du point de vue du mécanisme d'action ; après du point de vue du développement clinique, là je ne suis pas compétent, malheureusement.

L'intégrase, c'est une protéine qui est très conservée chez tous les rétrovirus et en particulier dans le VIH. Les intégrases du VIH-1 et du VIH-2

sont très proches, quasiment identiques au niveau du site actif. Donc la molécule doit fonctionner sur le VIH-2. Je ne veux pas m'avancer, ce n'est pas du 100 %.

Maryvonne Molina : Il n'y a pas d'autre question. Dominique Salmon va nous faire une seconde intervention.

4.3. Le TMC 114 (darunavir)

Dominique Salmon : Il y a un problème technique, je vais faire la présentation sur le TMC 114 sans projection de diapositive.

Le TMC 114 est un nouvel inhibiteur de protéase développé par Janssen.

Tous les inhibiteurs de la protéase sont développés chimiquement. On essaie de développer une molécule qui a le plus d'affinité possible avec le site actif et qui reste active sur des virus résistants. On va essayer d'isoler des virus résistants et de fabriquer, avec ces virus qui ont une protéase résistante, des petites molécules anti-protéase qui s'attachent à des virus résistants.

On a comme cela synthétisé le TMC 114, qui, in vitro, reste actif sur la protéase mutée résistante [aux anciens inhibiteurs de protéase]. Quand on met du TMC 114 sur des cellules, la sélection de virus résistants est beaucoup plus lente qu'avec d'autres anti-protéases. En ce qui concerne la pharmacocinétique, le boost par le ritonavir est intéressant. Ça permet de n'utiliser le TMC 114 que deux fois par jour chez les patients qui sont avancés. Voire une fois par jour chez les patients qui sont naïfs. Il y a deux types de développement, pour l'instant : l'un avec deux prises par jour chez les patients avancés et l'autre avec une prise pour les patients naïfs, mais toujours boosté.

C'est un produit qui, comme toutes les anti-protéases, a un métabolisme hépatique. Il y aura donc des interactions avec d'autres produits à métabolisme hépatique. C'est un produit dont l'absorption augmente avec la nourriture, il faudra le prendre avec les repas. Du point de vue de l'interaction, a priori le labo a déjà testé l'interaction avec le Mopral [ésoméprazole ou Inexium, médicament pour le traitement de l'ulcère gastrique et de l'ulcère duodénal], donc on n'aura pas ce problème qu'on a avec l'atazanavir. Il a aussi testé l'interaction avec le tenofovir, il n'y aura pas ce problème. Et avec l'atazanavir. Par contre, on aura éventuellement des problèmes avec les statines.

Il y a eu une première phase, une phase IIa, où il y avait eu une diminution de 1,5 log. Les deux essais pivots, POWER 1 et 2 ont testé le TMC 114 plus un traitement optimisé versus le traitement

optimisé seul. Dans ces essais-là, l'efficacité du TMC 114 était de l'ordre de celle qu'on a vue pour les anti-intégrases, de 1,8, 1,6 log à 24 semaines. On était un peu plus loin que pour les anti-intégrases. Avec une augmentation du taux de CD4 de 124, à peu près. C'est quelque chose d'assez intéressant. Du point de vue de la toxicité, il n'y a pas eu de toxicité majeure qui ait été rapportée. Il y a eu bien sûr des cas de troubles digestifs, hépatites, nausées, etc., mais pas différents du placebo.

Ensuite, il y a eu POWER 3, dans lequel les patients qui étaient en échec de POWER 1 et 2 ont été inclus. Et dans lequel on a également inclus pas mal de patients en échec. On n'a pas les résultats pour l'instant.

Le dossier a été déposé à l'EMA (European Medical Evaluation Agency) et actuellement il y a une ATU nominative. Comme vous l'a dit Daniel Vittecoq, cette ATU nominative est essentiellement pour les patients qui ont déjà eu les autres drogues – la drogue d'avant, c'est le tipranavir – qui sont en échec ou intolérants au tipranavir.

Ce que nous a dit Daniel Vittecoq, ce n'est pas tombé dans l'oreille d'une sourde. Vu que le tipranavir donne des toxicités hépatiques, une autre possibilité pour nous d'avoir le TMC 114, c'est de dire que la personne est co-infectée ou qu'elle a une toxicité hépatique.

De toute façon, ça va s'élargir très prochainement. Le dossier sera discuté demain au groupe anti-infectieux. Et, d'après ce que nous a dit Daniel Vittecoq, on aura une ATU de cohorte très rapidement. Le laboratoire a commencé par faire des essais chez des patients très avancés. Il y a aussi plusieurs essais qui sont en cours chez des patients moins avancés, avec toujours deux prises par jour. Et aussi avec des patients naïfs, avec cette fois-ci, 800 mg plus le ritonavir, une fois par jour.

On en est là pour le TMC 114.

5. Table Ronde

Xavier Rey-Coquais : Je suis désolé, je suis arrivé en retard, j'ai raté la présentation du début. Il y a un nombre certain de patients en échec thérapeutique sévère, et je suis étonné du peu de recours qu'il y a aux trois dernières molécules (T20, tipranavir, TMC 114), à peu près accessibles. Est-ce que vous avez des commentaires à faire là-dessus ? J'ai l'impression d'un attentisme.

Dominique Salmon : Pour le TMC 114, ce n'est pas faute de l'avoir demandé. Je crois que les critères à l'Afssaps étaient jugés très sévères. Je pense que vous avez dû faire pression, et nous

aussi, les cliniciens. Le problème va être résolu assez vite et on va avoir plus de TMC 114.

Maryvonne Molina : Daniel Vittecoq a insisté pour dire qu'on allait réexaminer le dossier, que ça allait s'accélérer, mais que le dossier n'était pas très bien présenté. Il n'était pas content de ce qu'on avait présenté à l'Agence.

Dominique Salmon : Oui, il y a eu des critiques sur le dossier. Ce qu'ils se demandent, à l'Agence, c'est, dans ces essais où l'on met un traitement optimisé comme bras contrôle, si le traitement optimisé n'est peut-être pas optimal pour les patients tout le temps ? Cela donnerait une plus grande différence entre les deux bras. Ils se demandent finalement s'il n'y a pas une suractivité en quelque sorte du produit par rapport au bras contrôle. Cela a fait qu'ils n'ont pas voulu donner tout de suite un avis favorable au produit. Mais bon, c'est vrai que vous, vous êtes de l'autre côté de la barrière – nous aussi avec les patients – donc on est plutôt pour leur donner ce qu'il y a. Surtout que c'est un produit qui est vraiment intéressant.

Le tipranavir. Finalement, on est déçu. C'est vrai qu'in vitro, c'est pas mal, ça marche sur les virus résistants. Mais l'acquisition de résistance est très rapide. Il y a un profil de résistance avec des mutations qui sont décrites, mais souvent ça ne marche pas, alors que les patients n'ont pas ces mutations. Cela veut dire que l'algorithme qu'on a actuellement n'est pas l'algorithme définitif. On est en train de faire un algorithme. Il y a certainement des résistances croisées. Et puis il y a quand même beaucoup de comprimés. Les gens qui sont en échec thérapeutique, c'est quelquefois des gens qui ont eu du mal jusqu'à présent à prendre leur traitement. Leur donner beaucoup de comprimés, ce n'est pas évident. Ensuite, le tipranavir c'est toxique, notamment du point de vue du foie. On a eu des toxicités hépatiques. Pour peu que la personne soit co-infectée, ait une stéatose, un antécédent hépatique, ce n'est pas évident. Donc, pour le tipranavir, on revient un peu en arrière. On espère que le TMC va résoudre tous ces problèmes. Je crois qu'en fait, on va sauter directement de Kaletra (lopinavir plus ritonavir), atazanavir (Reyataz), au TMC. Tipranavir, ça sera utile, mais en recours.

Le T20, c'est un bon produit, si on y est vraiment sensible. In vitro, le produit est super, mais la tolérance chez les personnes, ce n'est pas évident. C'est vrai que peut-être que les cliniciens ne le proposent pas assez, parce qu'ils se disent : « Oh la la, la personne ne va pas bien le tolérer ». Et c'est vrai que, pour ceux d'entre vous qui sont sous T20, ce n'est pas évident au bout d'un an, de toujours faire ces injections. Mais c'est vrai que si

le T20 est donné avec au moins deux molécules actives, c'est super. On a des personnes qui sont depuis 24 mois au T20, qui sont indétectables [en charge virale], qui vont très bien. Le T20, c'est un bon produit. C'est plutôt les effets secondaires, casse-pieds pour préparer ses injections, attendre que ce soit prêt, les nodules. Bon, maintenant, j'ai l'impression que si la personne est très motivée, il y a quand même moins d'effets secondaires.

L'homme impressionné : Je suis très impressionné par toutes ces présentations. Est-ce qu'on intègre les lipodystrophies, qui sont quand même psychologiquement difficiles pour les patients ?

Dominique Salmon : Ce que je vous ai montré, c'est vraiment des choses avec tellement peu de suivi. On est à 16 semaines pour l'anti-intégrase. Ce n'est rien du tout. TMC 114, c'est 24 semaines. On sait que les lipodystrophies, cela apparaît plutôt au bout de quelques années. Pour l'anti-intégrase, pour l'instant, on ne sait pas : il n'y a pas de raison que cela en donne, mais pas de raison non plus que cela n'en donne pas. On est vraiment dans l'inconnu. Pour le TMC 114, ça va être un peu pareil que les autres inhibiteurs de protéase. Surtout que c'est boosté. Donc, oui, bien sûr, il va falloir faire un suivi important.

Un autre homme : Tout à l'heure le professeur Vittecoq faisait part de ses craintes en ce qui concerne ce qu'il a appelé la cancérogenèse, qu'induirait l'anti-intégrase. Sur quoi se base-t-il ?

Jean-François Mouscadet : Il faut faire attention, parce qu'on n'a aucune donnée là-dessus. Daniel Vittecoq faisait allusion à la cancérogenèse, en fonction d'une discussion qu'on avait eue sur le mécanisme d'action des anti-intégrases et cela fait référence aussi à ce que je vous ai dit, que ce sont des molécules qui pourraient avoir des effets dans le noyau sur des enzymes cellulaires qui ont des fonctionnements un peu proches de l'intégrase. Je dis ça parce que je ne voudrais pas qu'on découvre cela dans un an ou deux et qu'après on se dise : « Pourquoi ? ». On a les bases fondamentales pour dire qu'il pourrait y avoir des effets comme ça, mais on n'en a aucune preuve. Il n'y a aucune expérience qui va dans ce sens. Elles n'ont pas été faites. À court terme, dans les tests pharmacologiques classiques (test de Ames, un test de mutagenèse), il n'y a pas d'effets mutagènes. Et c'est plutôt rassurant. Mais j'y reviens, du point de vue de leur mécanisme, on ne peut pas s'empêcher de penser qu'il y a sûrement d'autres cibles dans la

cellule et qu'on peut avoir des effets secondaires à un moment donné. C'est une précaution que je mets sur la molécule parce qu'elle a un mécanisme tellement particulier, qu'il faut bien considérer son mécanisme dans son ensemble au niveau de la cellule. Mais, je ne veux pas trop enchérir sur des effets délétères, parce qu'on ne les a pas vus pour l'instant.

Sylvana : Je résiste à toutes les molécules. Ma médecin est en train de me préparer pour changer de traitements. Elle m'a déjà parlé de TMC et Fuzéon (T20 ou enfuvirtide). Je lui ai dit que je ne voulais pas du Fuzéon, parce que je suis déjà traumatisée. J'ai l'impression qu'il ne me reste plus que le TMC, donc une molécule. Alors, à ce moment-là, si je résiste encore sur le TMC, y a-t-il encore de l'espoir ? Comment est-ce que je vais gérer la situation ?

Dominique Salmon : Il faut vraiment éviter de débiter une seule molécule. C'est une des raisons pour lesquelles les médecins ne se précipitent pas sur le T20 et le tipranavir. Souvent, les virologues [après génotypage] nous rendent « tipranavir, résistance possible » et nous, on comprend « tipranavir grillé ». Alors, on se dit : « On ne va pas débiter le T20, la personne va faire deux injections de T20 et elle va être résistante ». Les résistances au T20, c'est des résistances « one step » (en une seule étape). Si vous faites deux injections de T20 sans un bon traitement derrière, c'est foutu.

C'est ça aussi qui fait que les médecins ne vous proposent pas de changer pour juste une molécule. On essaye de refaire une petite trithérapie efficace. Là, en l'occurrence, votre médecin a raison, elle ne vous a pas fait changer pendant longtemps. Elle attend d'avoir pour vous deux ou trois molécules efficaces. L'idéal, si les gens peuvent attendre, c'est même d'attendre celle encore après. C'est-à-dire, le TMC 125 ou l'anti-intégrase. Pour avoir T20, TMC 114 et puis une trithérapie ou au moins deux, de recycler des nucléosidiques.

Votre stratégie : vous attendez encore un petit peu, si les T4 tiennent le coup. Réfléchissez bien au T20, discutez avec certains qui ont bien toléré le T20. Et vous attendez d'être prête. Mais il ne faut surtout pas commencer TMC 114 seul. Parce qu'alors, dans 3-4 mois, vous aurez grillé le TMC 114, et ce sera pareil qu'avant. Soit vous attendez d'avoir deux, trois médicaments par voie orale, ou alors vous attendez d'être décidée pour le T20.

Sylvana : A ce moment-là, vous me conseillez de prendre TMC 114 et T20 en même temps ?

Dominique Salmon : Cela dépend de comment sont vos T4. Si les T4 sont encore supérieurs à 150-100, vous pouvez faire le choix d'attendre 3-4 mois, parce qu'on va bientôt avoir des essais avec le TMC 125. Mais si les T4 sont limitées, il faut commencer ces deux-là, et recycler les nucléosidiques auxquels vous êtes la moins résistante. Votre médecin vous remettra peut-être Kivexa, ddl. Souvent c'est quand même intéressant : même si le virologue nous répond « résistance », on sait qu'ils gardent une petite activité. Que quand on les donne, le virus mute, qu'il se réplique moins bien. Vous vouliez commencer le TMC 114 et T20 sans rien d'autre ?

Sylvana : Je ne veux pas le T20.

Dominique Salmon : Si vous ne le voulez pas, il ne faut pas le commencer, parce que sinon vous ne serez pas prête, vous allez arrêter. Il vaut mieux attendre un peu.

Sylvana : Attendre ? Alors que le virus n'attend pas.

Dominique Salmon : Si vous faites TMC 114 seul, cela ne sert à rien. C'est le gars qui n'a pas d'argent qui dépense tout ce qui lui reste pour aller faire un week-end aux Seychelles. Il revient, et il se retrouve dans une situation encore pire qu'avant. Il faut faire attention, il faut garder vos cartouches. Je sais que ce n'est pas facile. Mais il ne faut pas se ruer sur la première molécule venue. Pour revenir à la question de Xavier. Vous pouvez penser que nous les médecins, nous sommes attentistes, mais c'est qu'en fait, on se dit qu'on est à un tournant, où il y a des molécules qui arrivent. Et nos personnes résistantes, on préfère leur offrir une trithérapie ou au moins une bithérapie qui va marcher.

Un jeune homme : Je voudrais savoir si on sait dans quel ordre de temps les anti-intégrases vont arriver dans de nouveaux essais, et dans un deuxième temps dans un accès de type ATU ?

Dominique Salmon : Malheureusement, je ne peux pas vous répondre. Je ne suis ni à l'EMA, ni à l'Asffaps. Je peux juste vous dire que des essais vont commencer cette année pour des patients moins avancés. Ça sera en deuxième ligne, pour des gens qui ont encore un background. Le dossier va être déposé à l'EMA, d'ici à la fin de l'année, pour les patients très avancés. Et après, cela va suivre son cours. Ça va dépendre des questions, du pays rapporteur.

Le même jeune homme : C'est une question

pour Monsieur Reynes. Je voulais savoir si la fabrication des anti-intégrases allait poser autant de problèmes que celle des anti-protéases ? Du même ordre ou pas ? Et est-ce qu'un laboratoire peut mettre rapidement ses molécules sur le marché ?

Jean-François Mouscadet : Je suis très flatté que vous me confondiez avec Jacques Reynes. Je suis Monsieur Mouscadet. Ça me fait plaisir parce que c'est quelqu'un que j'estime beaucoup. Sur les molécules, elles ont quand même ça d'intéressant qu'elles ne sont pas très compliquées à fabriquer. Du point de vue de la synthèse chimique, ce ne sont pas des molécules très difficiles à faire

Maryvonne Molina : Cela n'a rien à voir avec la fabrication du T20, avec ce qu'on a vécu.

Jean-François Mouscadet : Ce n'est pas le cas. C'est un petit composé organique, qui ne pose pas de problème de synthèse particulier. Je ne suis pas chimiste organicien, donc je ne peux pas vous évaluer le coût de la synthèse, mais c'est vraiment quelque chose de pas compliqué à fabriquer.

Dominique Salmon : Il y a quelque chose que j'ai retenu de l'intervention de Jean-François Mouscadet, c'est qu'on est au début d'une nouvelle ère. On a l'impression que les anti-intégrases, cela va être comme les anti-protéases. Il va y avoir une première génération, puis une autre, etc. Cela ne va pas être comme le T20. Il ne va pas rester tout seul. Juste derrière, il va y en avoir d'autres. À la limite, on peut se dire que si on résiste à la première, il y en a une autre derrière qui va arriver.

L'homme en chemise bleu : Vous avez d'autant plus raison, que si on se souvient pour les anti-protéases, il y a le fiasco du saquinavir au début, qui a provoqué des résistances croisées ensuite à toutes les anti-protéases, quasiment [des personnes dans la salle ne cautionnent pas ces propos].

Maryvonne Molina : À cette époque-là, il y avait des essais en mono-thérapies.

L'homme en chemise bleu : Est-ce que les patients auront effectivement intérêt à attendre la deuxième, voire la troisième génération d'anti-intégrase.

Dominique Salmon : Avant de commencer ?

L'homme en chemise bleu : Oui.

Dominique Salmon : Non, non. S'ils prennent la première, et si un jour il y a un échappement, ils pourront bénéficier d'une autre.

L'homme en chemise bleu : Qu'est-ce qui vous fait dire ça ? Je n'ai pas compris. Si vous faite la comparaison avec les anti-protéases, ce n'est pas du tout le cas.

Jean-François Mouscadet : Il faut faire un peu attention. Dans le cas des anti-protéases, c'est la mono-thérapie qui a induit l'apparition de résistances rapides et qui a grillé l'anti-protéase. Pour l'anti-intégrase, ce serait exactement la même chose si vous faisiez un essai en mono-thérapie, il va y avoir des résistances. On en a parlé tout à l'heure.

L'homme à la chemise bleu : Il n'y avait pas de mono-thérapie avec le saquinavir [des personnes dans la salle ne cautionnent pas ces propos non plus], il se trouvait que le saquinavir était absolument inefficace. On a des exemples de personnes qui ont été sous saquinavir au début et qui sont devenues résistantes très vite à toutes les autres molécules.

Dominique Salmon : Pour répondre à votre question, je voudrais revenir sur une diapo de Jean-François Mouscadet, qui montrait deux molécules différentes, avec les mutations qui émergeaient quand on mettait la molécule en présence du virus. Et l'on voyait qu'avec deux molécules différentes, toutes les deux des anti-intégrases INSTI, les mutations sont différentes. Si on change un peu l'anti-intégrase, le profil de mutation est différent. Ce n'est pas croisé pour toutes les anti-intégrases. Ça, c'est quand même un espoir très important. Ça ne veut pas dire qu'il faut l'utiliser en mono-thérapie, bien au contraire. Mais ça veut dire, qu'au cas où même avec la première génération on a un échec, on pourra avec une deuxième génération, peut-être rattraper le coup.

Maryvonne Molina : On a pris maintenant du recul, la prise en charge n'est plus la même qu'à l'époque où les molécules anti-protéases sont arrivées. Les cliniciens sont infiniment plus prudents.

Homme du milieu : Vous parlez beaucoup du T20, mais ce n'est pas vraiment une nouvelle molécule. L'AMM date de 2003. On est en 2006. Est-ce que, comme c'est une molécule efficace, il y a de la recherche dessus ? Sur d'autres molécules de la même famille ?

Maryvonne Molina : J'ai posé la question à Daniel Vittecoq, qui m'a dit qu'il y en avait, mais que c'était très en amont. Ce n'est pas maintenant qu'on aurait une autre molécule dans la lignée du T20.

Jean-François Mouscadet : Je souhaiterais rajouter que le fonctionnement du T20 est très particulier. Ce n'est pas du tout un inhibiteur d'enzyme comme les inhibiteurs de la transcriptase inverse, de la protéase ou de l'intégrase. Ce n'est pas tout à fait une protéine, comme l'a dit Daniel Vittecoq, mais un peptide. C'est-à-dire un petit bout de protéine qui vient se fixer sur une autre protéine. Et la façon dont ces deux molécules interagissent l'une avec l'autre est extrêmement spécifique. Vous ne pouvez pas changer l'une ou l'autre. C'est d'ailleurs comme ça que le virus résiste, il fait une toute petite modification dans sa protéine à lui, et le T20 ne peut plus venir se fixer. À la différence des inhibiteurs type enzyme, il n'y a pas un espace chimique à explorer pour modifier le T20. C'est le T20 ou rien. Le T20, ce n'est pas une tête de file d'une famille. C'est une molécule isolée.

On peut déplacer un tout petit peu. Le peptide, c'est un petit bout de protéine et puis en face vous avez la grande protéine virale. Le peptide vient se fixer comme cela, et peut éventuellement se fixer comme ça ou comme ça ou comme ça. C'est-à-dire qu'on peut un peu le déplacer le long. Par exemple le T1249, c'était le T20 un petit peu déplacé. Mais l'espace de modification que l'on peut explorer est très limité. On peut faire de la chimie là-dessus, pour essayer de faire des trucs plus rusés, qui soient plus disponibles, que l'on ne soit pas obligé de s'injecter, etc. Mais du point de vue du mécanisme, on est complètement bloqué par la manière dont il fonctionne.

Pour le T20, vous savez, l'inhibition c'est sur une épingle à cheveux qui se replie comme ça. Elle se replie, et pouf. Et donc, le T20, ça empêche le repliement de l'épingle à cheveux, en venant se fixer sur un des côtés de l'épingle. Les voies qui sont explorées, ce n'est non pas de venir bloquer un des côtés de l'épingle, mais de venir bloquer la charnière. Mais ça, c'est très très loin en amont. Mais ça ouvre des perspectives parce qu'alors on n'aura plus besoin d'utiliser un peptide. Tout le problème du T20, c'est la nature chimique, c'est un peptide, un bout de protéine. C'est pour cela qu'on est obligé de se l'injecter, qu'on ne peut pas l'avaler. Si on essaie de bloquer la charnière, là, on peut peut-être utiliser des petits composés, comme les anti-intégrases ou les anti-transcriptase inverse qui sont des composés organiques qu'on peut synthétiser pour beaucoup moins cher, qui sont beaucoup plus simples. Ce ne serait pas alors de nouveaux peptides.

Bref, sur le T20, il peut y avoir des améliorations au niveau de la pharmacocinétique.

Alors, ceci étant – et là on n'est pas du tout en clinique, mais c'est pour vous expliquer un petit peu – avec le T20 on a compris comment fonctionnait l'entrée du virus, la fusion du virus. Vous savez que le T20 vient se fixer sur la glycoprotéine, celle dont je parlais tout à l'heure et qui s'appelle GP41. On sait maintenant comment elle fonctionne. Et de le savoir, cela permet d'envisager d'autres moyens de la bloquer. Il y a beaucoup de travaux là-dessus. Et si on arrive à le faire, à ce moment-là, on pourra sortir de la chimie du T20. Mais surtout, ne croyez pas que c'est quelque chose qui va arriver en clinique, c'est du point de vue du chimiste.

Dominique Salmon : Est-ce qu'on pourrait avoir du T20 retard, pégylé, pour n'avoir qu'une injection par semaine, par jour ?

Jean-François Mouscadet : Oui. C'est une molécule avec un côté pile et un côté face. Le côté pile, c'est que comme c'est une protéine, on peut la pégyler, on peut lui mettre des modifications que l'on connaît un peu, qui ont été beaucoup utilisées en laboratoire pour améliorer la demi-vie. C'est-à-dire que c'est plus stable, plus longtemps. Mais là aussi, c'est des modifications qui sont encore très en amont, ce n'est pas pour tout de suite. Mais ça sera une amélioration du T20, pas un autre mécanisme.

Mickael : LeT1249, il était destiné à la base pour les personnes qui étaient résistantes au T20. Il n'y a pas d'avancée ? Il est totalement arrêté ? Et une autre question. Vous parliez tout à l'heure de la charnière, sur laquelle il fallait bosser. Si on trouvait quelque chose là-dessus, on serait encore obligé de passer par une forme galénique injectable, ou il y a d'autres pistes ?

Jean-françois Mouscadet : Tout le principe de la pharmacologie c'est un peu le principe de la clef et de la serrure. Le T20 ne fonctionne pas comme cela. Mais avec la charnière de la glycoprotéine GP41, on peut y revenir. On pourrait peut-être ne plus avoir besoin d'un peptide, et alors on pourrait alors revenir à des formes galéniques plus traditionnelles.

Dominique Salmon : Le développement du T1249 a été arrêté pour des raisons de toxicité. C'était du T20 un tout petit peu déplacé. Au lieu que ça aille, par exemple, de l'acide aminé 20 à 183, c'était de 30 à 195. Ce n'était finalement pas très intéressant et très différent. Ce qui est intéressant par derrière, ça va être les

TMC. Le 125 et 278. Le Laboratoire Janssen n'a pas que ça dans sa boutique, ils ont aussi des nouveaux INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) qui sont actifs chez les gens qui sont résistants à la névirapine et à l'éfavirenz. C'est vrai qu'un nouvel INNTI, en soi, ce n'est pas intéressant. Mais il reste actif. Des essais sont en cours. Et ce qu'on espère beaucoup, c'est l'association de l'un de ces nouveaux INNTI avec le TMC 114. Il y a plusieurs types d'essai, en particulier, vous avez dû entendre parler, des essais Duet, où l'on a deux bras. L'un avec le TMC 114 + TMC 125 + le traitement optimisé. Vous pouvez avoir éventuellement le T20, avoir les trois molécules nouvelles dans ce bras. Et dans l'autre bras, TMC 114 + traitement optimisé. Il y a deux essais qui commencent et l'ANRS est en train de voir avec le laboratoire Janssen, si on ne pourrait pas, aussi, avoir un essai ANRS avec les TMC 114 et 125. Ça va venir, mais c'est encore assez en amont, il n'y a pas de dépôt d'enregistrement, c'est des essais précoces.

Homme à la chemise mauve : (*Il s'adresse à Sylvana*) Vous parliez du T20 tout à l'heure, que vous refusiez de faire ces injections. Vous avez entendu parler de la pommade dont on a parlé tout à l'heure, Emla ? C'est un anti-douleur, on peut faire des injections sans douleur. Je ne sais pas si on vous a mise au courant ? Je vois que par rapport au T20, encore une fois, on le refuse pour la simple piqûre, tout simplement.

Dominique Salmon : Vous avez raison.

Sylvana : À part la douleur physique, il y a aussi le côté social. On ne peut pas se piquer n'importe quand, surtout quand on trouve du travail. On ne peut pas se piquer au travail ; là, on serait obligé d'être marginalisée. Il y a beaucoup de choses qui rentrent en ligne de compte.

Dominique Salmon : Vous n'êtes pas obligée de le faire le matin et le soir. Si vous avez un boulot qui est, je ne sais pas, de l'après-midi jusqu'à minuit, vous pouvez faire midi / minuit.

Sylvana : Ca dépend. Si on travaille 35 heures par semaine... Moi je le dis, je suis sincère. Mais d'autres ne peuvent pas prendre le médicament, ils se cachent.

Xavier Rey-Coquais : Vous avez tout à fait raison de soulever ces problèmes, qui ne sont pas strictement de la peur de l'injection. Parce que la piqûre, c'est une sous-cutanée, ça ne fait pas mal. Ça peut être impressionnant la première fois, mais

ce n'est pas là le problème. Le problème, c'est effectivement les horaires. Si vous avez en plus des horaires variables, ça peut être un peu compliqué.

J'en profite pour dire aux cliniciens : s'il y a des horaires variables, il faut peut-être donner un peu plus de dose pour faire un rattrapage quand les gens changent d'horaire.

Dominique Salmon : C'est compliqué. Pour le T20, il faut qu'il y ait tout le temps un niveau constant, pour que le virus soit bloqué. Il faut que, dans le plasma, vous ayez tout le temps du T20. C'est pour cela qu'on le fait deux fois par jour. Si à un moment donné le taux baisse, le virus « rentre » [dans la cellule].

Xavier Rey-Coquais : Je voudrais indiquer qu'on a monté des groupes de parole autour des gens qui prennent du T20, de manière à ce que les personnes échangent leurs trucs, leurs astuces, leurs difficultés, comment elles arrivent à les résoudre. Il y en a certaines qui arrivent à les résoudre avec le patch Emla, d'autres qui y arrivent avec du gel d'Aloe vera, d'autres qui massent, etc. Et puis, il y a des gens qui sont très doués, qui arrivent à se faire des préparations très rapidement et à se les injecter en quelques minutes, dans les toilettes de leur lieu de travail. Il y a des petites pochettes qui permettent de l'emporter avec soi, etc. Il y a beaucoup d'astuces. Il n'y a pas de solution magique, mais l'important, je crois, c'est les T4. Vous avez dit tout à l'heure que le virus n'attend pas. Oui et non. Le docteur Salmon pourra le confirmer, c'est surtout les T4 qui sont importants. S'ils sont très bas, là il peut y avoir une relative urgence.

Dominique Salmon : Il y a plein de personnes qui ont eu peur du T20. Une fois qu'elles ont commencé, elles se sont rendues compte que c'était faisable. J'ai une personne, elle est partie à La Mecque avec le T20. Je crois qu'il y a vraiment une appréhension. Je ne vous dis pas qu'après, ça ne lasse pas, et beaucoup de gens se demandent : « Quand est-ce que j'arrête ? ». On leur dit de tenir le coup, qu'il va y avoir le TMC 114, l'anti-intégrase. Mais c'est faisable.

Un homme sur le côté droit : L'Arabie Saoudite refoule les séropositifs comme les Etats-Unis. Si on trouve des médicaments dans les valises, on est refoulé.

L'homme à la chemise mauve : J'ai 21 ans de sida derrière moi. On a parlé tout à l'heure de l'AZT, qui n'avait rien à voir avec le sida, c'était pour les cancéreux. J'en ai bavé, vraiment

énormément. J'ai pris beaucoup d'autres molécules, de piqûres. Je crois que si je me trouvais, aujourd'hui, dans le cas où l'on me proposerait du T20 avec d'autres molécules derrière, je le ferais, même si j'étais au travail. Si mon patron me demandait : « Qu'est-ce que vous faites ? », je dirais « Excusez moi, je me fais une piqûre d'insuline. ». Voilà, la question est simplement réglée. Mais, je sais que socialement c'est très dur.

Sylvana : Excusez-moi. Je comprends que peut-être, au travail, vous êtes déjà stabilisé. Quant à nous, qui sommes immigrés, vraiment c'est un très grand problème. Déjà on nous donne des CDD, il y a un frein pour nous donner un CDI. Je ne vois pas comment on pourrait rajouter là-dessus le fait de montrer qu'on prend ses injections. Est-ce que cela serait possible d'adapter les injections au rythme du travail ? Le matin, me piquer suivant l'horaire du travail ?

Dominique Salmon : Il faut déjà bien discuter avec les gens qui ont l'habitude, qui en prennent depuis longtemps. Ne vous précipitez pas pour commencer demain. Essayez de trouver un groupe, comme on vous le propose. Vous discutez bien, vous posez toutes les questions, et après seulement vous débutez. Vous n'êtes pas seule dans votre situation. Automatiquement, les observations que vous faites, d'autres les ont rencontrées.

Maryvonne Molina : Tout le monde a appris, sur le plan scientifique, clinique, légal. Le moment est venu de lever la séance.

Mickaël : Je voudrais, avant de nous quitter, remercier les intervenantEs. Et vous présenter le sujet de la prochaine RéPI. Elle aura pour thème « Trans et VIH ». Ce sera notamment sur l'interaction entre les anti-rétroviraux et les hormones. Elle aura lieu le 28 juin. Apparemment, cela n'a jamais été fait. N'hésitez pas à en faire la publicité autour de vous.

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

► action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

► protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

► internet

www.actupparis.org

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actupp.org/>**

► pif, page des idées folles

La pif est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

► les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.

La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)

► avec le soutien de ensemble contre le sida

Sommaire

1 Introduction - Maryvonne Molina	2	4.1.4 Réponse (charge virale et CD4)	19
2 Intervention - Daniel Vittecoq	3	4.1.5 Tolérance dans le protocole 005	19
2.1 Rappel de la situation internationale et des procédures d'accès	3	4.1.6 Développement prévu	19
2.1.1 Décision au niveau européen	3	4.2. Questions	20
2.1.2 Les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM)	3	4.3. Le TMC 114 (darunavir)	20
2.1.3 La communication des laboratoires pharmaceutiques	4	5. Table Ronde	21
2.1.4 Les essais thérapeutiques	4	Les médias d'Act Up-Paris	27
2.1.4.a L'éthique	4		
2.1.4.b Le concept de perte de chance	4		
2.1.4.c Les essais de combinaison	4		
2.1.5 Autorisation temporaire d'utilisation	5		
2.1.6 Conclusion	5		
2.2 L'accès aux TMC, anti-intégrases et anti-CCR5	6		
2.2.1 Le salvage	6		
2.2.2. Le Fuzéon (enfuvirtide)	6		
2.2.3 Le tipranavir	6		
2.2.4 Le TMC 114 (darunavir)	6		
2.2.5 Le brecanavir	7		
2.2.6 Le Reverset (dexelvucitabine)	7		
2.2.7 Le TMC 125 (étravirine)	7		
2.2.8 L'inhibiteur de l'intégrase (MK-0518)	8		
2.2.9 Les inhibiteurs du CCR5	8		
2.3. Questions	9		
3. Intervention - Jean-François Mouscadet	10		
3.1 Développement des inhibiteurs de l'intégrase	11		
3.1.1 Les enzymes	11		
3.1.2 Le fonctionnement des transcriptase inverse, protéase et intégrase	11		
3.1.3 L'intégrase : cible thérapeutique	12		
3.1.4 Historique du développement	12		
3.1.5 Laboratoires	12		
3.1.6 Le mécanisme de l'intégration	12		
3.1.7 Inhibition de l'intégrase : réponses pharmacologiques	13		
3.1.8 Fonctionnement de l'anti-intégrase	13		
3.1.9 Effet attendu de l'anti-intégrase	14		
3.1.10 Emergence de virus résistants	15		
3.1.11 Récapitulatif	15		
3.1.12 Deuxième génération	15		
3.1.13 Les molécules	16		
3.1.14 Conclusion	17		
3.2. Projection d'un film sur le fonctionnement de l'anti-intégrase	17		
3.3. Questions	18		
4. Intervention de Dominique Salmon	19		
4.1 L'anti-intégrase de Merck : MK-0518	19		
4.1.1 Un nouvel inhibiteur de l'intégrase du VIH-1	19		
4.1.2 Protocole 005- design	19		
4.1.3 Caractéristiques des patients	19		